

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

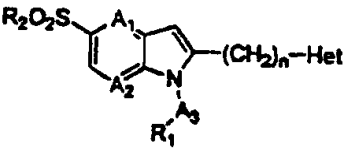
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

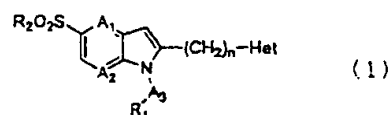
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

| | | |
|--|--|--|
| <p>(51) 国際特許分類 C07D 401/04, 401/06, 403/04, 405/04, 405/06, 413/04, 417/04, 417/06, 471/04, 487/04, A61K 31/40, 31/41, 31/42, 31/435, 31/44, 31/495</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO99/61436</p> <p>(43) 国際公開日 1999年12月2日(02.12.99)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02718</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月25日(25.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/143957 1998年5月26日(26.05.98) JP 特願平10/323553 1998年11月13日(13.11.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてののみ) 松岡宏治(MATSUOKA, Hiroharu)[JP/JP] 加藤伸明(KATO, Nobuaki)[JP/JP] 高橋忠勝(TAKAHASHI, Tadakatsu)[JP/JP] 丸山典昭(MARUYAMA, Noriaki)[JP/JP] 石澤武宣(ISHIZAWA, Takenori)[JP/JP] 鈴木幸夫(SUZUKI, Yukio)[JP/JP] 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP)</p> | <p>(74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア 特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> | |
| <p>(54)Title: HETEROCYCLIC INDOLE DERIVATIVES AND MONO- OR DIAZAINDOLE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 複素環を有するインドール誘導体及びモノ又はジアザインドール誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Indole derivatives and mono- or diazaindole derivatives represented by general formula (1), pharmaceutically acceptable acid-addition salts or base-addition salts thereof or hydrates of the same which have a COX-2 inhibitory activity and are useful as drugs such as anti-inflammatory agents, wherein Het represents an optionally substituted heterocycle; A₁ and A₂ independently represent each -CH=, etc.; A₃ represents -CH₂-, etc.; R₁ represents 4-fluorophenyl, etc.; R₂ represents alkyl; and n is 0, 1 or 2, provided that when A₁ and A₂ are both -CH=, then A₃ is -CH₂- or -SO₂-.</p> | | |

COX-2阻害活性等を有する、抗炎症剤などの医薬として有用なインドール誘導体及びモノ又はジアザインドール誘導体である、一般式(1)



[式中、Hetは、置換されていてもよい複素環式基を表し；A₁及びA₂は、それぞれ独立して、-CH=などを表し；A₃は、-CH₂-などを表し；R₁は、4-フルオロフェニル基などを表し；R₂は、アルキル基を表し；nは、0、1又は2を表す。ただし、A₁及びA₂の両方が-CH=である場合、A₃は-CH₂-又は-SO₂-を表わす]で示される化合物又はその薬学的に許容する酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|-----------------|------------|-------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦 | DM ドミニカ | KZ カザフスタン | RU ロシア |
| AL アルバニア | EE エストニア | LC セントルシア | SD スーダン |
| AM アルメニア | ES スペイン | LI リヒテンシュタイン | SE スウェーデン |
| AT オーストリア | FI フィンランド | LK スリ・ランカ | SG シンガポール |
| AU オーストラリア | FR フランス | LR リベリア | SI スロヴェニア |
| AZ アゼルバイジャン | GA ガボン | LS レソト | SK スロヴァキア |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB 英国 | LT リトアニア | SL シェラ・レオネ |
| BB バルバドス | GD グレナダ | LU ルクセンブルグ | SN セネガル |
| BE ベルギー | GE グルジア | LV ラトヴィア | SZ スワジランド |
| BF ブルキナ・ファソ | GH ガーナ | MA モロッコ | TD チャード |
| BG ブルガリア | GM ガンビア | MC モナコ | TG トーゴ |
| BJ ベナン | GN ギニア | MD モルドヴァ | TJ タジキスタン |
| BR ブラジル | GW ギニア・ビサウ | MG マダガスカル | TZ タンザニア |
| BY ベラルーシ | GR ギリシャ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TM トルクメニスタン |
| CA カナダ | HR クロアチア | 共和国 | TR トルコ |
| CF 中央アフリカ | HU ハンガリー | ML マリ | TT トリニダード・トバゴ |
| CG コンゴ | ID インドネシア | MN モンゴル | UA ウクライナ |
| CH スイス | IE アイルランド | MR モーリタニア | UG ウガンダ |
| CI コートジボアール | IL イスラエル | MW マラウイ | US 米国 |
| CM カメルーン | IN インド | MX メキシコ | UZ ウズベキスタン |
| CN 中国 | IS アイスランド | NE ニジェール | VN ヴィエトナム |
| CR コスタ・リカ | IT イタリア | NL オランダ | YU ユーゴスラビア |
| CU キューバ | JP 日本 | NO ノールウェー | ZA 南アフリカ共和国 |
| CY キプロス | KE ケニア | NZ ニュー・ジーランド | ZW ジンバブエ |
| CZ チェッコ | KG キルギスタン | PL ポーランド | |
| DE ドイツ | KP 北朝鮮 | PT ポルトガル | |
| DK デンマーク | KR 韓国 | RO ルーマニア | |

明 細 書

複素環を有するインドール誘導体及びモノ又はジアザインドール誘導体技術分野

- 5 本発明は、抗炎症作用等を示し、医薬として有用なインドール誘導体及びモノ又はジアザインドール誘導体に関する。

背景技術

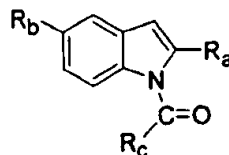
- 10 現在、抗炎症剤として広く用いられている薬剤の大部分は、プロスタグランジンE 2 (PGE 2) の生合成に関与するシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害を作用機序とする非ステロイド抗炎症剤 (NSAID) である。しかしながら、PGE 2 の合成活性は生体のあらゆる組織に存在して生体の恒常性を司っており、そこにNSAIDが投与されると様々な副作用が惹起される。たとえば、胃や腎臓においては、PGE 2 は、それらの臓器内の血流量を維持する作用を示すが、
- 15 NSAID投与により局所の血流量の維持が困難となり、胃障害や腎障害が引き起こされる。

- 20 このような状況下において、COXのアイソザイムの存在が確認された。従来認識されていたCOXと区別するために、従来型をCOX-1、新たに発見されたアイソザイムをCOX-2と呼称することとなった。また、このCOX-2は、炎症時に誘導され、通常はほとんど発現しないことが明らかにされ、従来のNSAIDは、COX-1及びCOX-2の両酵素を非特異的に阻害することも併せて明らかになった。このことから、COX-2の阻害作用を有する化合物が、新たな抗炎症剤として有用である可能性が生じた。

- 25 現在、COX-1を阻害せず、COX-2のみを選択的に阻害するいくつかの化合物が知られている (炎症と免疫, 3(1), 29-36, 1995, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 5(8), 867-872, 1995 等)。しかし、その作用はいずれも満足できるものではなく、また、水溶性あるいは経口吸収性が充分でないものもあり、より優れたCOX-2阻害作用を示す薬剤が求められている。

また、特開平10-77266号 (特願平9-24567号) により、

COX-2 を選択的に阻害する下記式で示されるインドール誘導体が知られている。



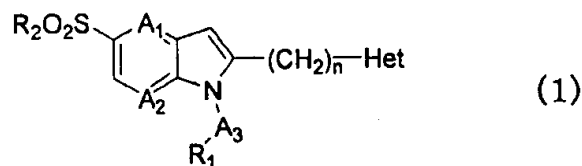
[式中、 R_a は、水素原子、炭素数 1～7 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基、炭素数 2～7 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルケニル基、炭素数 2～7 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキニル基、炭素数 4～6 のシクロアルケニル基、アリー
 5 ル基、ヘテロアリール基、アルキル部分が炭素数 1～7 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基であるアルキルカルボニル基、アルケニル部分が炭素数 2～7 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルケニル基であるアルケニルカルボニル基、アルキニル部分が炭素数 2～7 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキニル基であるアルキニルカル
 10 ボニル基、又は $-(CH_2)_m-R_d$ を表す。ここで、 m は、0～3 の整数を表し、 R_d は、炭素数 1～3 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基を表す。 R_b は、 $-SO_2-R_e$ を表す。ここで、 R_e は、炭素数 1～3 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す。 R_c は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい炭素
 15 数 3～6 のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい単環式ヘテロ環基を表す]。

本発明の目的は、COX-2 阻害活性等を有する、抗炎症剤等の医薬として有用なインドール誘導体及びモノ又はジアザインドール誘導体を提供することである。

20 本発明者らは、COX-2 を選択的あるいは非選択的に阻害し、インドメタシンをはじめとする既存の NSAID と同等以上の抗炎症作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式 (1) で示される化合物が、優れた抗炎症作用を有し、及び／又は水溶性が改善され、医薬として有用であることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成させた。

発明の開示

すなわち、本発明は、一般式（１）

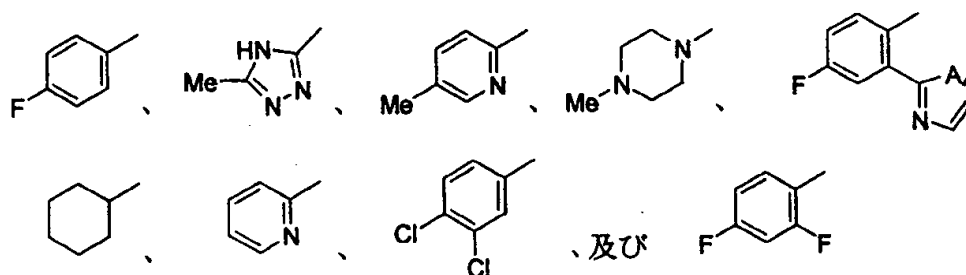


「式中、Hetは、置換されていてもよい複素環式基を表し；

A_1 及び A_2 は、それぞれ独立して、 $-\text{CH}=\text{}$ 又は $-\text{N}=\text{}$ を表し；

5 A₃ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 又は $-\text{SO}_2-$ を表し；

R_1 は、下記式：



から選択される1つの基を表し(ここで、 A_4 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を表す)；

R₂は、炭素数1～3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表し；

10 nは、0、1又は2を表す。ただし、 A_1 及び A_2 の両方が $-\text{CH}=\text{}$ である場合、 A_3 は $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{SO}_2-$ を表わす]

で示される化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物に関する。

15 発明を実施するための最良の形態

一般式(1)で示される化合物の定義において、炭素数1~3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、及びi-プロピル基が挙げられる。

He t で示される置換されていてもよい複素環式基の複素環式基は、同一又は

- 異なつて、酸素原子、窒素原子、硫黄原子等のヘテロ原子 1、2、3、又は 4 個を含む 4～10 員の、単環式又は縮合環式の脂肪族又は芳香族基である。この複素環式基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、炭素数 1～4 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基（この基は、ハロゲン原子で更に置換されていてもよい）、
- 5 炭素数 1～4 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルコキシ基（この基は、ハロゲン原子で更に置換されていてもよい）、オキシ基、 $-S(O)_p-R_3$ （ここで、 p は 0～2 の整数を表し、 R_3 は、炭素数 1～3 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す）、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、 $-COOR_4$ （ここで、 R_4 は、炭素数 1～3 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す）、 $-CONR_5R_6$ （こ
- 10 こで、 R_5 及び R_6 は、同一又は異なつて、水素原子、又は炭素数 1～3 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す）、シアノ基、及び水酸基などが挙げられる。なかでも、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*t*-ブチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、オキシ基、メチルチオ基、メタンスルホニル基、エタ
- 15 ンスルホニル基、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、シアノ基、及び水酸基が好ましく、特にフッ素原子、カルボキシ基、メチル基、メトキシカルボニル基、及びメチルアミノカルボニル基が、好ましい。また上述した複素環式基は、1～3 個、好ましくは 1 個の、複素環式基で更に置換されていてもよい。この場合の置換基としての複素環式基
- 20 としては、一般式 (1) の化合物において $He t$ が表す置換されていてもよい複素環式基として下記に例示する複素環式基が挙げられ、なかでもテトラゾリル（特に、5-テトラゾリル）、及びトリアゾリル（特に、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）が好ましい。

- $He t$ の定義における複素環式基は、上述した置換基で置換されていることができるが、複素環式基の窒素原子は更に、酸素原子と結合して *N*-オキシドとなることができる。また複素環式基の窒素原子及び炭素原子は、炭素数 1～4 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基で置換されていてもよい。このようなアルキル基としては、メチル基が挙げられる。
- 25

式 (I) の化合物の定義において、 $He t$ は、上記の置換基で置換されていて

もよい複素環式基、つまり同一又は異なって、酸素原子、窒素原子、硫黄原子などのヘテロ原子1、2、3、又は4個を含む4～10員の、単環式又は縮合環式の脂肪族又は芳香族基であり、好ましくは同一又は異なって、酸素原子、窒素原子、硫黄原子などのヘテロ原子1、2、3、又は4個を含む4～6員の単環式の脂肪族又は芳香族基である。

例えば、このような複素環式基としては、オキセタン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジオキソール、チオフエン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ピロール、ジヒドロピロール、ピロリジン、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピラゾール、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾール、イミダゾリジン、ピリミジン、ピラジン、オキサゾリン、ピペラジン、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、イソオキサゾール、1, 3-オキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2-チアゾール、1, 3-チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 3-ジオキソラン、オキサゾリジン及びモルホリンなどの複素環化合物から誘導される基が挙げられる。なかでも、Hetとしては、上述の基で置換されていてもよい、同一又は異なって、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子1、2、又は3個を含む5～6員の単環式の脂肪族複素環式基又は芳香族複素環式基が挙げられ、具体的には上述の基で置換されていてもよい、フラン、1, 3-チアゾール、1, 3-オキサゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、ピリミジン、テトラヒドロフラン、5, 6-ジヒドロピラン、ピリジン、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、及びテトラヒドロピランから誘導される基が挙げられる。

上記で例示した複素環式基を有するHetのうちなかでも、Hetが、上記の基で置換されていてもよい、同一又は異なって、窒素原子及び／又は酸素原子を1、2、又は3個含み、更に硫黄原子を1個含んでいてもよい、5～6員の単環

式の不飽和脂肪族複素環式基又は芳香族複素環式基である一般式(1)の化合物が好ましい。そしてHetが、上記の基で置換されていてもよい、フラン、1,3-チアゾール、1,3-オキサゾール、1,3,4-オキサジアゾール、ヒリジン、ピリミジン、又は5,6-ジヒドロピランから誘導される基である一般式(1)

5 5 の化合物が、活性の面から好ましいものとして挙げられる。また上記の一般式(1)の化合物のうち、Hetの複素環式基が、カルボキシル基で置換されているか、又はHetの窒素原子含有複素環式基の窒素原子がN-オキシドとなっている化合物が、水溶性又は経口吸収性の面から好ましいものとして挙げられる。

また、上記のHet基と結合している基： $-(CH_2)_n-$ においては、nは、
10 0、1又は2を表すが、なかでも0又は1であるのが好ましい。

一般式(1)で示される化合物の定義において、 A_1 及び A_2 は、それぞれ独立して、 $-CH=$ 又は $-N=$ を表すが、 A_1 は、 $-CH=$ であるのが好ましい。

また、 R_2 は、炭素数1~3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表すが、
15 これらの基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、及びi-プロピル基が挙げられる。なかでもメチル基が好ましい。

また A_3 は、 $-CH_2-$ 、 $-(C=O)-$ 又は $-SO_2-$ を表すが、 $-CH_2-$ 及び $-SO_2-$ が好ましく、なかでも $-CH_2-$ が好ましい。また、 A_1 及び A_2 の両方が $-CH=$ である場合、 A_3 は $-CH_2-$ 又は $-SO_2-$ を表わす。

また R_1 は、上述したように一般式(1)の定義に記載した9種類の基から選
20 択されるが、なかでも R_1 が、4-フルオロフェニル基である一般式(1)の化合物が挙げられる。

また一般式(1)の化合物において、基： R_1-A_3- は、好ましくは4-フルオロベンジル基である。

表1~10に本願発明化合物の式(1)における $-(CH_2)_n-Het$ を例示
25 する。

The image displays a collection of chemical structures, primarily 1,2,3,4,5-pentakisubstituted-1H-imidazole-4-carboxylic acids and their derivatives. The structures are arranged in a grid-like fashion, showing various substituents on the imidazole ring, including thiazole, furan, and pyridine rings, as well as carboxylic acid groups. The structures are drawn in a skeletal format, with some showing stereochemistry (e.g., wedged and dashed bonds). The structures are arranged in a grid-like fashion, showing various substituents on the imidazole ring, including thiazole, furan, and pyridine rings, as well as carboxylic acid groups. The structures are drawn in a skeletal format, with some showing stereochemistry (e.g., wedged and dashed bonds).

表 2

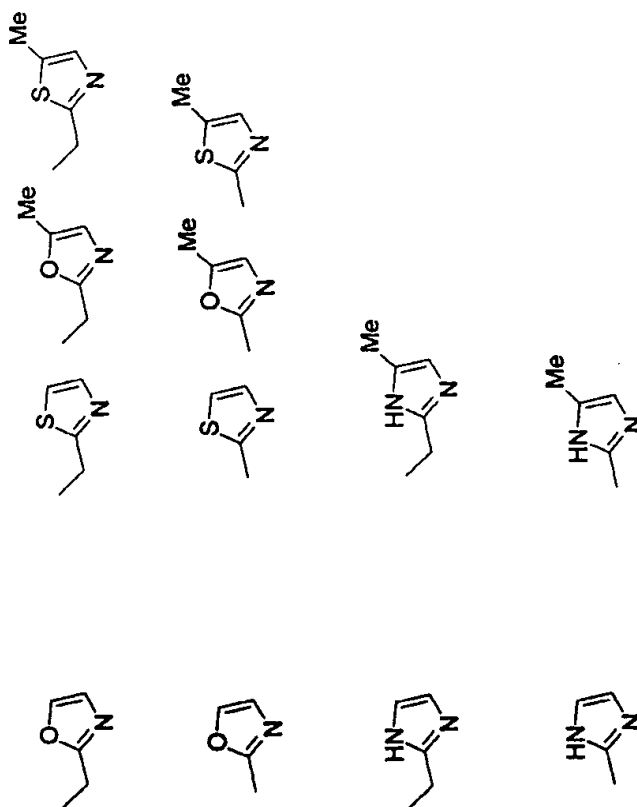


表 3

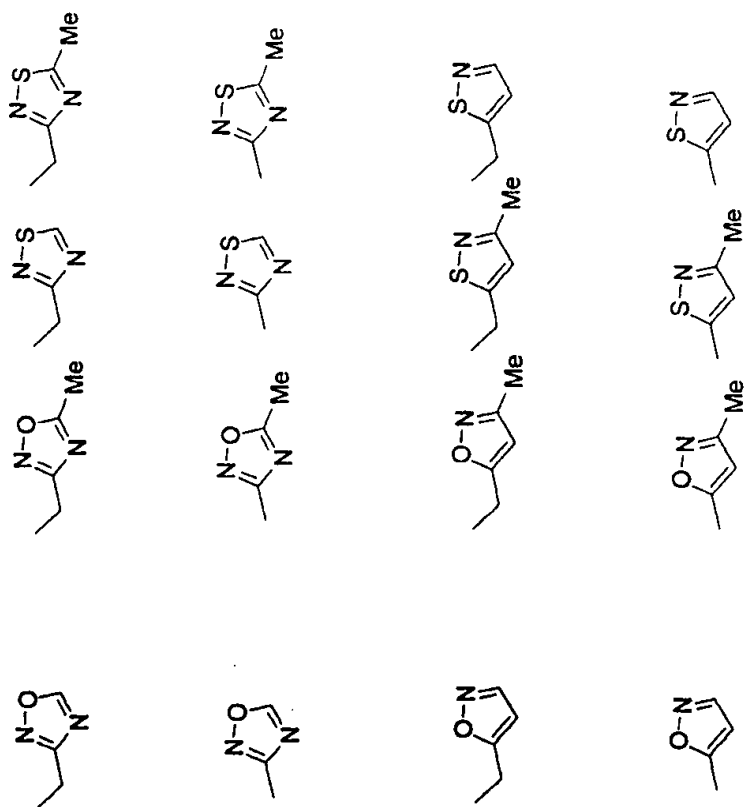


表 4

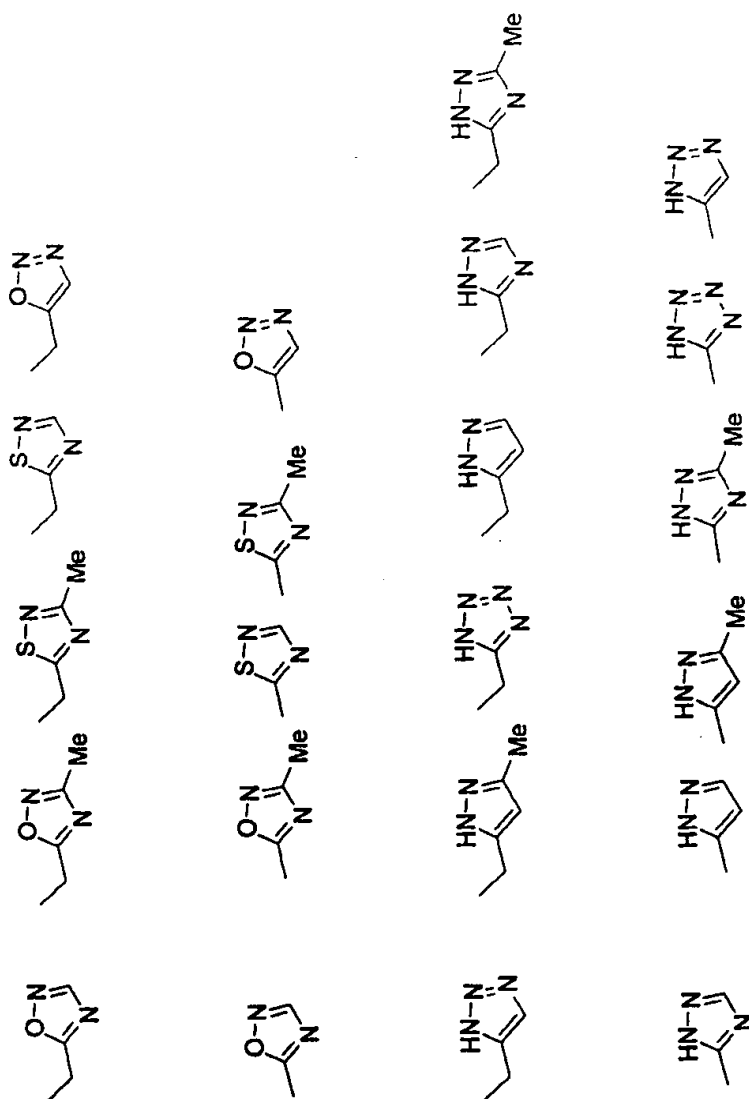


表 5

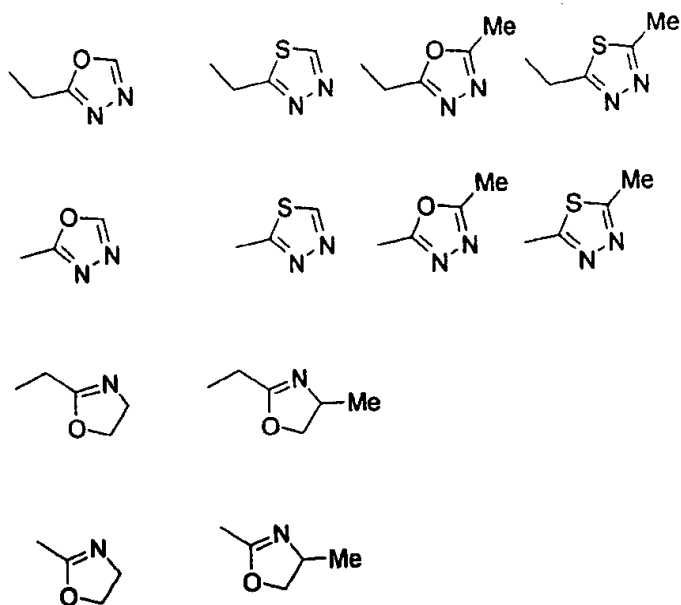


表 6

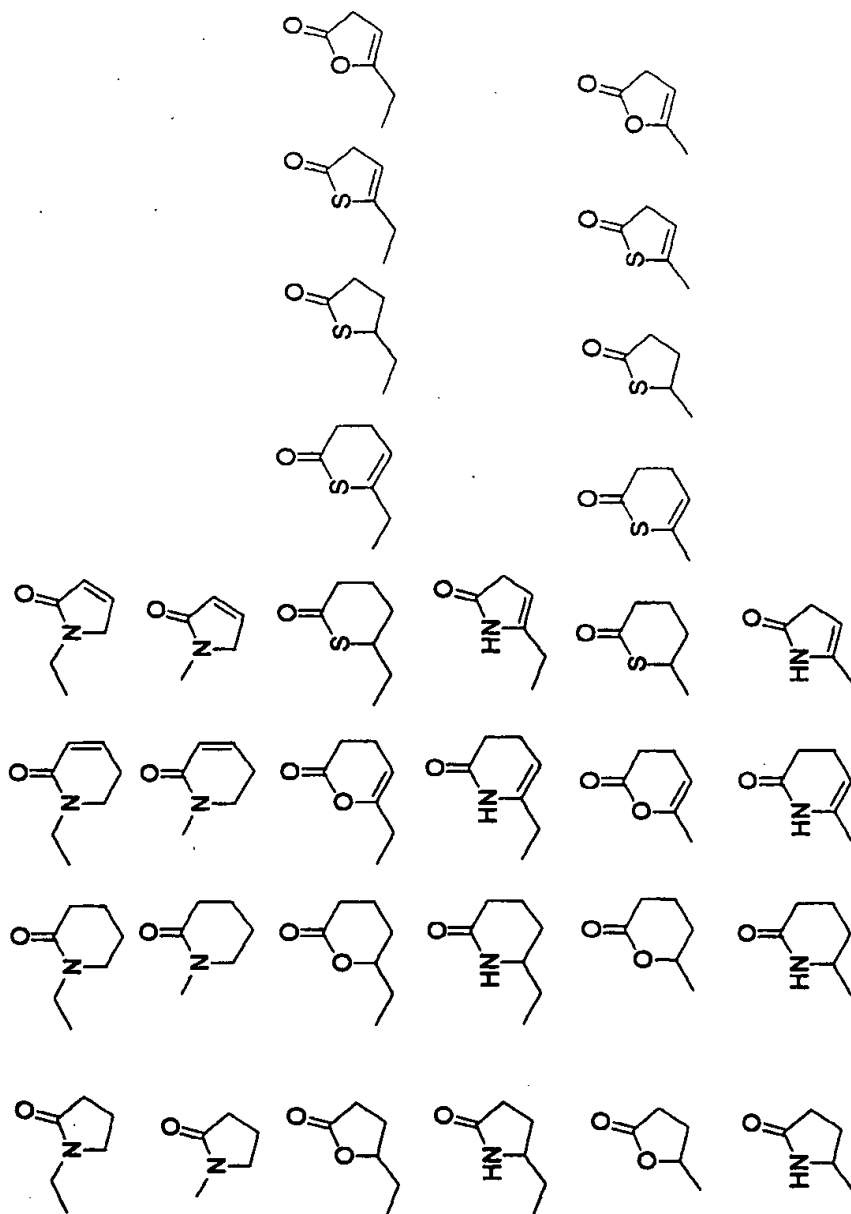


表 7

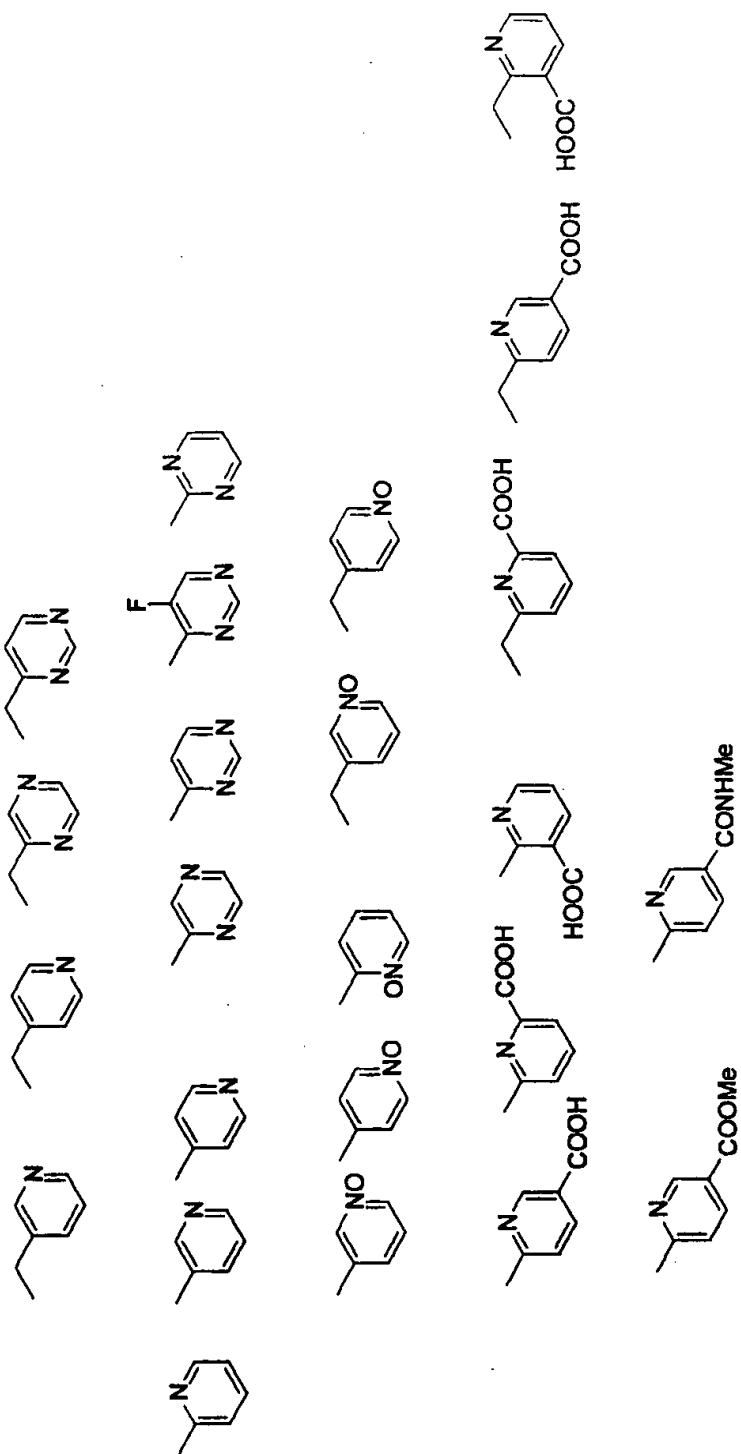


表 8

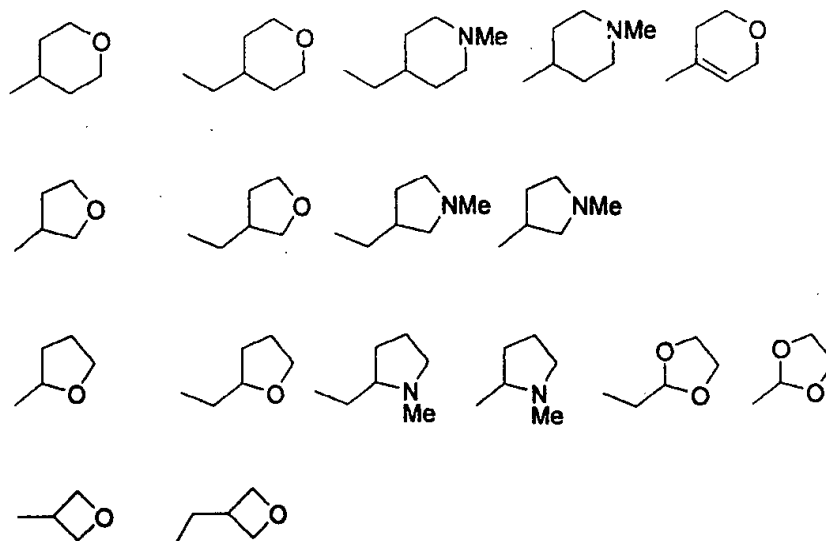


表 9

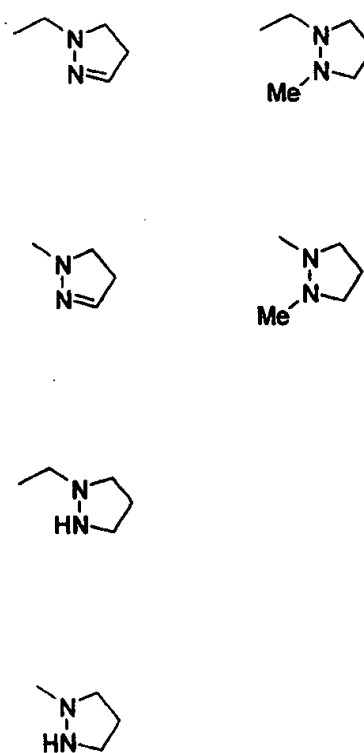
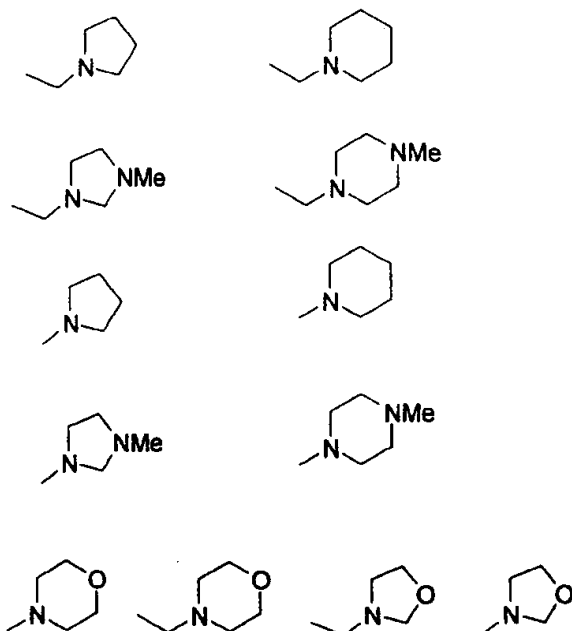


表 10



好ましいー $(CH_2)_n-H$ としては、1, 3-チアゾール-2-イル基、1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、2-フリル基、2-ビリジル基、2-ピリミジニル基、5-メチルフラン-2-イル基、2-テトラヒドロフランイル基、5, 6-ジヒドロ-2H-4-ピラニル基、5-メチルアミノカルボニルピリジン-2-イル基、及び5-フルオロピリミジン-4-イル基を挙げることができる。

一般式（１）で示される化合物としては、以下の化合物が好ましい。

2-(2-フリル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル
-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;

10 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル-2-(チアゾール-2-イル) インドール;

1-(4-フルオロベンジル)-2-(オキサゾール-2-イル)-5-メ
ンスルホンル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;

15 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル-2- ([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) インドール;

- 5-メタンスルホニル-2-(2-ビリジル) 1-(4-フルオロベンジル)
-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(2-ビリミジ
ニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 5 1-シクロヘキシルメチル-5-メタンスルホニル-2-(2-ビリミジ
ニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 2-(2-フラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニ
ル-インドール;
- 1-シクロヘキシルメチル-2-(2-フラニル)-5-メタンスルホニルイ
10 ンドール;
- 2-(2-フラニル)-5-メタンスルホニル-1-(2-ビリジルメチル)
-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メチルフ
ラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 15 2-(2-フラニル)-1-シクロヘキシルメチル-5-メタンスルホニル-
1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 2-(2-テトラヒドロフラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メ
タンスルホニル-インドール;
- 2-(5,6-ジヒドロ-2H-4-ピラニル)-1-(4-フルオロベンジ
20 ル)-5-メタンスルホニル-インドール;
- 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メトキシ
カルボニルピリジン-2-イル)インドール;
- 1-(4-フルオロベンジル)-2-(5-カルボキシピリジン-2-イル)
-5-メタンスルホニルインドール;
- 25 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メチルア
ミノカルボニルピリジン-2-イル)インドール;
- 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-ビリジル
メチル)インドール;
- 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-ビリジル)

インドール；

1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (1-オキシ-3-ピリジル) インドール；

5 1 - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (チアゾール-2-イル) インドール；

1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) インドール；

1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (3-メチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) インドール；

10 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (5-メチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) インドール；

1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (テトラヒドロピラン-4-イル) インドール；

15 5-メタンスルホニル - 2 - (1-オキシ-2-ピリジル) - 1 - (4-フルオロベンジル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン；

1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (2-チアゾリルメチル) インドール；

6 - (1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル) ニコチン酸メチルアミド；

20 2 - (2-カルボキシフラン-5-イル) - 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - インドール；

2 - (2-カルボキシフラン-5-イルメチル) - 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - インドール；

25 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (4-ピリジル) インドール；

1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (1-オキシ-4-ピリジル) インドール；

1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - ([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン；

5 - (4-フルオロベンジル) - 2-メタンスルホニル - 6 - (チアゾール-2-イル) - 5H-ピロロ [2, 3-b] ヒラジン;

5 - (4-フルオロベンジル) - 2-メタンスルホニル - 6 - (オキサゾール-2-イル) - 5H-ピロロ [2, 3-b] ヒラジン;

5 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (5-フルオロピリミジン-4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン; 及び

1 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - ([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン

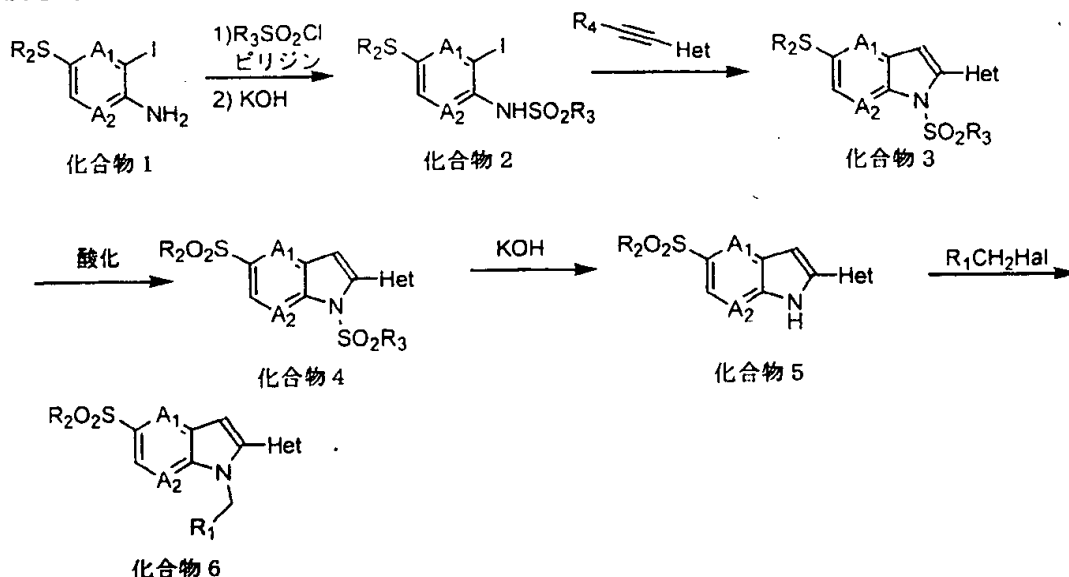
10 から選択される化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

上記の化合物のうち、1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (チアゾール-2-イル) インドール; 1 - (4-フルオロベンジル) - 2 - (オキサゾール-2-イル) - 5-メタンスルホニル - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン; 及び 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - ([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) インドール、及びそれらの薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、並びにその水和物が特に好ましい。

20 本発明化合物は、以下に記載する反応式 1 又は 2 の方法、あるいは製造する目的化合物に応じて適宜一部変更した方法又はそれぞれに適した方法により、公知の化合物から出発して製造することができる。また、本発明の化合物は、実施例に記載される具体的な製造法を適宜応用して得ることもできる。

25 本発明化合物のうち、 A_3 が $-CH_2-$ であり、 n が 0 である化合物は、以下に示す反応式 1 に基づき、所望の基を有する試薬を用いることによって調製することができる。

反応式 1



〔式中、 R_3 は、メチル基、フェニル基、又は 4-メチルフェニル基を表し；
 R_4 は、水素原子又はトリメチルシリル基を表し；Hal は、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子などのハロゲン原子を表し；その他の記号は、一般式 (1) に記載のとおりである〕

- 5 反応式 1 において、化合物 1 (例えば WO 98/51667 号及び特開平 11-29553 号公報の実施例 III-1 に記載) から化合物 2 への変換は、化合物 1 を化合物 R_3SO_2Cl (R_3 は、メチル基、フェニル基、又は 4-メチルフェニル基を表す) と、塩基の存在下で反応させた後、塩基処理し加水分解することにより行うことができる。 R_3SO_2Cl と共に用いる塩基としてはピリジン、
- 10 4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンを用い、好ましくはピリジンを用いる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、又は 1, 4-ジオキサン
- 15 を使用することができるが、反応は、無溶媒で行うこともでき、好ましくは無溶媒で行う。反応は、0~100℃で行い、好ましくは、10~80℃で行う。また加水分解に用いる塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムなどを用いるが、好

ましくは水酸化カリウムを用いる。加水分解の反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリルなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくは水、メタノール、及び1, 4-ジオキサンの混合溶媒を用いる。反応は0～100℃で行い、
5 好ましくは、10～80℃で行う。

化合物2から化合物3への変換は、化合物2に、所望の基H e tを有するアセチレン化合物 $R_1-C\equiv C-H e t$ (R_1 は、水素原子又はトリメチルシリル基を表す)を、パラジウム触媒、銅試薬及び塩基の存在下で作用させることにより行うことができる。パラジウム触媒としてはビス(トリフェニルホスフィン)塩
10 化パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)酢酸パラジウム、ビス(アセトニトリル)塩化パラジウム、ビス(ベンゾニトリル)塩化パラジウムなどを用い、好ましくはビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウムを用いる。銅試薬としては銅(0)、酢酸銅(II)、臭化銅(I)、臭化銅(II)、塩化銅(I)、塩化銅(II)、ヨウ化銅(I)、ヨウ化銅(II)、酸化銅(I)、酸化銅(II)、硫酸銅(II)などを用いるが、好ましくはヨウ化銅(I)を用いる。塩基としてはト
15 リエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリイソブチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどを用い、好ましくはトリエチルアミンを用いる。反応溶媒としては
20 1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N, N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシドなどを用いるか、又は反応は無溶媒で行うこともできる。好ましくは反応は、1, 4-ジオキサン、又はN, N-ジメチルホルムアミドを用いて行なうか、あるいは無溶媒で行う。反応は15～150℃で行
25 うが、好ましくは40～120℃で行う。

化合物3から化合物4への変換は、化合物3を酸化することにより行うことができる。酸化剤としてはオキシソ(登録商標OXONE)、m-クロロ過安息香酸、マグネシウムモノパーオキシフタレートなどを用いる。反応溶媒としてはテ
トラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジクロ

- ロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、水などを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはオキシソ使用時にはテトラヒドロフラン及び水の混合溶媒、又はテトラヒドロフラン、メタノール及び水の混合溶媒を用い、m-クロロ過安息香酸使用時にはジクロロメタンを用い、マグネシウムモノパーオキシフタレート使用時にはジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒を用いる。反応は -10°C ～ 60°C で行い、好ましくは $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で行う。
- 5

この酸化反応は、後述する化合物4から化合物5への変換における塩基処理の工程（相当する工程を含む）より前に行うという条件を満たせば、反応式1中、任意の工程で行うことができる。

- 10 化合物4から化合物5への変換は、化合物4を塩基処理し、基 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ を除去することにより行うことができる。塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムなどを用いるが、好ましくは水酸化カリウムを用いる。反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリルなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはメタノールのみ；水及びメタノールの混合溶媒；水、1,4-ジオキサン、及びテトラヒドロフランの混合溶媒；又は水、メタノール、及びテトラヒドロフランの混合溶媒を用いる。反応は $0\sim100^{\circ}\text{C}$ で行い、好ましくは、 $15\sim100^{\circ}\text{C}$ で行う。
- 15

- 20 この基 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ の除去反応は、前述した化合物3から化合物4への変換における酸化の工程（相当する工程を含む）より後、かつ後述する化合物5から化合物6への変換における基 R_1CH_2- の導入の工程（相当する工程を含む）より前に行うという条件を満たせば、反応式1中、任意の工程で行うことができる。また、インドール環の5位に相当する位置の置換基が $\text{R}_2\text{O}_2\text{S}-$ である場合には、
- 25 この除去反応が他の反応に付随して起こることもあり得る。

化合物5から化合物6への変換は、化合物5を塩基処理した後に、所望の基 R_1 を有する化合物 $\text{R}_1\text{CH}_2\text{Hal}$ （Halは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を表す）で処理して基 R_1CH_2- を導入することにより行うことができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウ

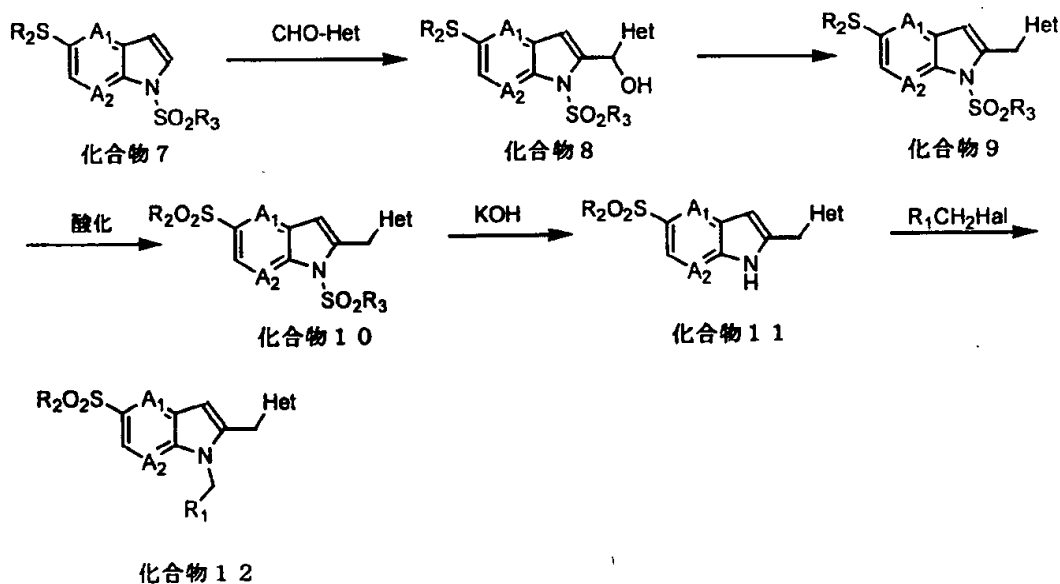
5 ムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リチウムジ
イソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドなどを用いるが、
好ましくは水素化ナトリウム又はリチウムジイソプロピルアミドを用いる。反応
溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、
10 テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、エーテルなど
を用いるが、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン
を用いる。反応は-78~50℃で行い、好ましくは-78~30℃で行う。

また、化合物 R_1CH_2Hal の代わりに化合物 R_1COHal 又は R_1SO_2
Hal を用いることによって、それぞれ A_3 が $-(C=O)-$ 又は $-SO_2-$ で
10 ある一般式(1)の化合物を得ることができる。用いる塩基、反応溶媒、及び反
応温度は、基 R_1CH_2- を導入する際に用いるものと同様である。

本発明化合物のうち、 A_3 が $-CH_2-$ であり、 n が1である化合物は、以下
に示す反応式2に基づき、所望の基を有する試薬を用いることによって調製する
ことができる。

15

反応式2



[式中、 R_3 は、メチル基、フェニル基、又は4-メチルフェニル基を表し；
Hal は、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子などのハロゲン原子を表し；その

他の記号は、一般式(1)に記載のとおりである]

5 反応式2において、化合物7(例えばWO98/51667号及び特開平11-29553号公報の実施例1-1に記載)から化合物8への変換は、化合物7を塩基処理した後、所望の基Hetを有するアルデヒドCHO-Hetと反応させ、化合物7と基Hetとをメチレン基を介して結合させることにより行うことができる。塩基としてはリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどを用いるが、好ましくはリチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウムを用いる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテルなどを用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は-78~50℃で行い、好ましくは-78~30℃で行う。

15 また、インドール環の2位に相当する位置にホルミル基を有する化合物と、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子で置換された化合物Het-Halとを用いて、化合物7から化合物8への変換反応と同様の工程に付すことによっても、化合物8を得ることができる。

さらに、化合物CHO-Hetの代わりに、化合物CHO-CH₂-Hetを用いることによって、nが2である一般式(1)の化合物を得ることができる。

20 さらに、化合物CHO-Hetの代わりに、-(C=O)-部分構造を有するHetを用いることによって、nが0である一般式(1)の化合物を得ることができる。

化合物8から化合物9への変換は、化合物8を酸化し、ケトン化した後ヒドラジンで還元するか、又は化合物8を接触還元することにより行うことができる。化合物8をケトンとする酸化に用いる酸化剤としては、デスマーチン試薬(1,1,1-トリス(アセチロキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン)、二酸化マンガ、クロム酸、ピリジニウムジクロメート、ピリジニウムクロロクロメート、又はジメチルスルホキシド、塩化オキサリル、トリエチルアミンの組み合わせなどを用いるが、好ましくはデスマーチン試薬(1,1,1-トリス(アセチロキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン)、二酸化マンガを用いる。反応溶

- 媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトンなどを用いるが、好ましくはジクロロメタンを用いる。反応は $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行い、好ましくは $-78 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で行う。ヒドラジンによる還元は、塩基存在下で行うことができる。塩基としては水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを用いるが、好ましくは水酸化カリウムを用いる。反応溶媒としてはエチレングリコール、エタノール、メタノール、イソプロパノールなどを用いるが、好ましくはエチレングリコールを用いる。反応は $15 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で行うが、好ましくは $40 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で行う。接触還元を用いる触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、パラジウム黒などを用いるが、好ましくはパラジウム炭素を用いる。反応溶媒としては、エタノール、メタノール、酢酸エチルなどを、酢酸存在下又は非存在下で用いるが、好ましくは酢酸存在下でエタノールを用いる。反応は $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で行うが、好ましくは $15 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で行う。圧力は $1 \sim 5$ 気圧で行うが、好ましくは1気圧で行う。

- 化合物9から化合物10への変換は、化合物9を酸化することにより行うことができる。酸化剤としてはオキソン（登録商標OXONE）、*m*-クロロ過安息香酸、マグネシウムモノパーオキシフタレートなどを用いる。反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、水などを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはオキソン使用時にはテトラヒドロフラン及び水の混合溶媒、又はテトラヒドロフラン、メタノール及び水の混合溶媒を用い、*m*-クロロ過安息香酸使用時にはジクロロメタンを用い、マグネシウムモノパーオキシフタレート使用時にはジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒を用いる。反応は $-10^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ で行い、好ましくは $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で行う。

- また、化合物8から化合物9への変換工程と化合物9から化合物10への変換工程は、入れ替えることも可能である。

化合物10から化合物11への変換は、化合物10を塩基処理することにより行うことができる。塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムなどを用いるが、好ましくは水酸化カリウムを用いる。反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール

5 ル、イソフロハノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリルなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはメタノールのみ；水及びメタノールの混合溶媒；水、1, 4-ジオキサン及びテトラヒドロフランの混合溶媒；又は水、メタノール及びテトラヒドロフランの混合溶媒を用いる。反応は0～100℃で行い、好ましくは、15～100℃で行う。

10 化合物11から化合物12への変換は、化合物11を塩基処理した後に、所望の基 R_1 を有する化合物 R_1CH_2Hal （ Hal は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を表す）で処理することにより行うことができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドなどを用いるが、好ましくは水素化ナトリウム又はリチウムジイソプロピルアミドを用いる。反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、エーテルなどを用いるが、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランを用いる。反応は-78～50℃で行い、好ましくは-78～30℃で行う。

15 また、化合物 R_1CH_2Hal の代わりに化合物 R_1COHal 又は R_1SO_2Hal を用いることによって、それぞれ A_3 が $-(C=O)-$ 又は $-SO_2-$ である一般式(1)の化合物を得ることができる。用いる塩基、反応溶媒、及び反応温度は R_1CH_2- を導入する際に用いるものと同様である。

20 また反応式1又は2で得られた一般式(1)の化合物である化合物6又は化合物12における Het が表す複素環式基は、以下の方法により変換することが可能である。

25 Het における二重結合の単結合への変換は、二重結合を有する化合物を接触還元することによって行うことができる。接触還元を用いる触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、パラジウム黒などを用いるが、好ましくはパラジウム炭素を用いる。反応溶媒としては、エタノール、メタノール、酢酸エチル、酢酸などを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはエタノールを用いる。反応は0～80℃で行うが、好ましくは15～60℃で行う。

5 H e t が置換基-COOR₁（ここで、R₁ は、炭素数 1～3 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す）を有する場合におけるアルキルエステルの他のアルキルエステルへの変換は、アルキルエステルを、所望のアルキル基を有するアルコール中、塩基を作用させることにより行うことができる。塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムなどを用いるが、好ましくは水酸化カリウムを用いる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリルなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはメタノールを用いる。反応は 0～100℃で行い、好ましくは、10 15～100℃で行う。

15 H e t が置換基-COOR₁ を有する場合におけるアルキルエステルのカルボン酸への変換は、アルキルエステルに塩基を作用させることにより行うことができる。塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムなどを用いるが、好ましくは水酸化カリウム、水酸化リチウムを用いる。反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリルなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはメタノールを用いる。反応は 0～100℃で行い、好ましくは、15～100℃で行う。

20 H e t が置換基カルボキシル基を有する場合におけるカルボキシル基の基-CO₂NR₅R₆（ここで、R₅ 及び R₆ は、同一又は異なって、水素原子、又は炭素数 1～3 の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す）への変換は、カルボキシル基を酸クロリドとした後に、所望の基を有するアミンHNR₅R₆ と、塩基の存在下又は非存在下で反応させることにより行うことができる。酸クロリドとする際の試薬としては、塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、五塩化リンなどを用いるが、好ましくは塩化チオニルを用いる。反応は 0～120℃で行うが好ましくは、20～100℃で行う。アミンとの反応に用いる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどを用いるが、好ましくはトリエチルアミンを用いる。アミンとの反応に用いる反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキ

シエタン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行うが、好ましくは、 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で行う。

- 5 また、Hetが置換基カルボキシル基を有する場合におけるカルボキシル基の基 $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ への変換は、カルボキシル基を縮合剤で処理した後に、所望の基を有するアミン HNR_5R_6 で処理することによっても行うことができる。縮合剤としては、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジエチルリン酸シアニドなどを用いるが、好ましくは1, 1'-カルボニルジイミダゾール又はベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを用いる。反応溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはテトラヒドロフラン又はジクロロメタンを用いる。反応は、 $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行うが、好ましくは $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で行う。
- 10
- 15

- また、Hetが置換基カルボキシル基を有する場合におけるカルボキシル基の基 $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ への変換は、カルボキシル基をクロロ炭酸エステルおよび塩基と処理した後に、所望の基を有するアミン HNR_5R_6 で処理することによっても行うことができる。クロロ炭酸エステルとしては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなどを用いるが、好ましくはクロロ炭酸エチルを用いる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどを用いるが、好ましくはトリエチルアミンを用いる。反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行うが好ましくは、 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で行う。
- 20
- 25

Hetがピリジンから誘導される基である場合のピリジンN-オキシドへの変換は、ピリジン誘導体を酸化することにより行うことができる。酸化剤としてはm-クロロ過安息香酸、マグネシウムモノハーフタレートなどを用いる。

反応溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、メタノール、エタノールなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはm-クロロ過安息香酸使用時にはジクロロメタンを用い、マグネシウムモノパーオキシフタレート使用時にはジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒を用いる。反応は-10℃～60℃で行い、好ましくは0～40℃で行う。

上記の反応式1及び2で用いられる試薬は、公知であるか、公知の方法又はその方法から当業者が容易に想到し得る方法に従って合成することができる。また、本願実施例記載の方法を参照して合成することもできる。

本発明の化合物は、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害作用を有し、抗炎症剤として有用である。本発明の化合物は、経口あるいは非経口で投与することができる。その場合の投与量は、1日当たり、経口では、3～150mg/kg、非経口では、1～50mg/kgである。

これらの化合物を医薬として投与する場合には、通常の製剤化技術を用いて製剤化することができ、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、座剤、液剤、懸濁剤又は乳化剤等の固体又は液体の形態として使用することができる。

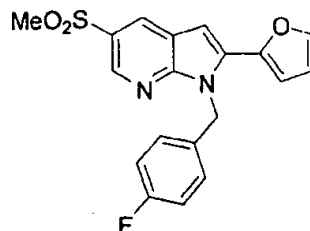
更に、この場合、製剤化において通常使用される添加成分である、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、保存剤、安定剤、浸透圧調節剤等を使用することができる。

これらの添加成分の例としては、グルコース、ラクトース、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、流動パラフィン、ポリビニルアルコール、植物油、ポリアルキレングリコールなどをあげることができる。また、その他の医薬成分を含むこともできる。

以下に、本発明の化合物の製造について実施例に基づき、更に詳細に説明する。

実施例1

2-(2-フリル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン



(1) 2-ベンゼンスルホニルアミノ-3-ヨード-5-メチルチオピリジンの調製

窒素雰囲気下、2-アミノ-3-ヨード-5-メチルチオピリジン (7.63 g) のピリジン溶液 (30 ml) に 15~30℃ でベンゼンスルホニルクロリド (7.9 ml) を加え、60℃ にて 15 時間撹拌した。次いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた粗製のビス (ベンゼンスルホニル) 体のメタノール-ジオキサン混合溶液 (1:1、200 ml) に、15~30℃ で 1 規定水酸化カリウム水溶液 (6.4 ml) を加え、60℃ にて 1 時間撹拌した。次いで反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:50) を用いて分離し、白色粉末の目的物 6.4 g (56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.41 (3H, s), 7.47-7.69 (3H, m), 7.90 (1H, brs), 8.13 (4H, m).

(2) 2-(2-フリル)-5-メチルチオ-1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

2-ベンゼンスルホニルアミノ-3-ヨード-5-メチルチオピリジン (1.60 g) のジオキサン溶液 (40 ml) に、2-エチニルフラン (725 mg)、ビス (トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (138 mg)、ヨウ化銅 (I) (75 mg)、トリエチルアミン (598 mg) を順次加え、封管中、60℃ にて 1 時間撹拌した。冷却後、反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) を用いて分離し、褐色油

状の目的物 1.24 g (85%) を得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.50 (3H, s), 6.56-6.58 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.43-7.59 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.13 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

5 (3) 2-(2-フリル)-5-メタンスルホニル-1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

実施例 1 (2) の工程で得た化合物 (1.24 g) のジクロロメタン-メタノール混合溶液 (5:1, 120 ml) に 0℃ にて、マグネシウムモノパーオキシフタレート 6 水和物 (5.17 g、純度 80%) を加え、0℃ にて 30 分間、15~30℃ で 1 時間攪拌した。次いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を用いて分離し、褐色油状の目的物 0.89 g (66%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.12 (3H, s), 6.60-6.62 (1H, m), 6.84 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.51-7.68 (4H, m), 8.26 (2H, d, $J=7.26$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.99 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

15

(4) 2-(2-フリル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

実施例 1 (3) の工程で得た化合物 (675 mg) のテトラヒドロフラン-ジオキサン混合溶液 (5:1, 120 ml) に 1 規定水酸化カリウム水溶液 (5 ml) を加え、60℃ にて 15 時間攪拌した。次いで、反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮し、褐色粉末の目的物 431 mg (98%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.17 (3H, s), 6.61-6.62 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.93 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 11.23 (1H, brs).

25

(5) 2-(2-フリル)-5-メタンスルホニル-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

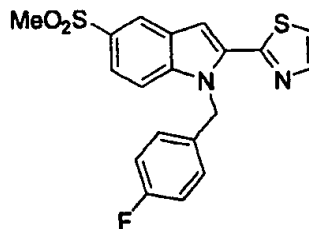
窒素雰囲気下、0℃ にて実施例 1 (4) の工程で得た化合物 (200 mg) のジ

メチルホルムアミド溶液 (20 ml) 中に、水素化ナトリウム (45.8 mg、純度 60%) を加え、30 分攪拌した後に、4-フルオロベンジルブロミド (288 mg) を加え、1 時間攪拌した。次いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にかけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム=1：50) を用いて分離し、白色粉末の目的物 239 mg (85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.15 (3H, s), 5.82 (2H, s), 6.49-6.51 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.93-7.07 (5H, m), 7.57 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

実施例 2

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(チアゾール-2-イル) インドール



(1) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-カルボキサミドの調製

窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール (2 g) のテトラヒドロフラン溶液 (70 ml) に -78°C で、 n -ブチルリチウム (5 ml、1.59 M) を滴下し、同温度で 30 分間攪拌した後、ヘキサメチルリン酸トリアミド (2.3 ml) を滴下し、同温度で 10 分間攪拌した。攪拌した反応混合物に同温度で二酸化炭素ガスを吹き込みながら 30 分間かけて $15\sim 30^\circ\text{C}$ まで昇温した。反応混合物に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール：酢酸=100：5：1) を用いて分離し、粗生成物 (4 g) を得た。得られた粗製の 1-ベンゼンスルホニル-5-メチル

チオインドール-2-カルボン酸 (4 g) のテトラヒドロフラン溶液 (70 ml) に、氷冷下トリエチルアミン (1.84 ml) 及びクロロ炭酸エチル (1 ml) を加え、同温度で30分間攪拌した後、アンモニア水 (2 ml) を同温度で加え、15分間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) し、白色粉末の目的物 1.08 g を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 2.50 (3H, s), 5.7-5.9 (1H, m), 6.2-6.4 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.3-7.5 (4H, m), 7.55 (1H, t, J=7.3Hz), 7.93 (2H, d, J=7.3Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz).

(2) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-カルボチオアミドの調製

実施例 2 (1) の工程で得られた化合物 (1.08 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) にローソン (Lawesson) 試薬 (0.9 g) を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) を用いて分離し、黄色粉末の目的物 (1.1 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 2.48 (3H, s), 7.2-7.4 (5H, m), 7.4-7.6 (2H, m), 7.71 (2H, d, J=7.6Hz), 7.8-7.9 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz).

(3) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-2-(チアゾール-2-イル) インドールの調製

実施例 2 (2) の工程で得られた化合物 (50 mg)、ブロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (0.04 ml)、p-トルエンスルホン酸 (1 mg) 及び酢酸 (0.5 ml) の混合物を 100°C で1時間攪拌した。減圧下濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) を用いて分離し、褐色油状の目的物 (42 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 2.50 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.30-7.42 (4H, m), 7.51 (1H, t, J=7.3Hz), 7.59 (1H, d, J=3.0Hz), 7.82 (2H, d, J=7.6Hz), 7.97 (1H, d, J=3.0Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6Hz).

(4) 1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-2-(チアゾール-2-

イル) インドールの調製

実施例 2 (3) の工程で得られた化合物 (42 mg)、テトラヒドロフラン (1 ml) 及び水 (0.5 ml) の混合物に氷冷下オキソソ (OXONE、150 mg) を加え、30 分間攪拌し、15 ~ 30 °C で 1.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて分離し、無色油状の目的物 (39 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.09 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.47 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.59 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.9-8.0 (3H, m), 8.01 (1H, d, J=3.3 Hz), 8.19 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.9 Hz).

(5) 5-メタンスルホニル-2-(チアゾール-2-イル) インドールの調製

実施例 2 (4) の工程で得られた化合物 (39 mg) のメタノール溶液 (1 ml) に 15 ~ 30 °C で 1 規定水酸化カリウム水溶液 (0.2 ml) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去し、目的物 (27 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.10 (3H, s), 7.16 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.3, 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J=3.3 Hz), 8.29 (1H, s), 10.57 (1H, brs).

(6) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(チアゾール-2-イル) インドールの調製

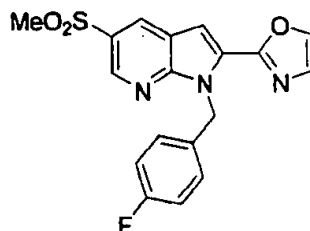
実施例 2 (5) の工程で得られた化合物 (27 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) に氷冷下、水素化ナトリウム (10 mg、純度 60%) 及び 4-フルオロベンジルブロミド (0.025 ml) を加え、同温度で 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて分離し、白色粉末の目的物 (23 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.09 (3H, s), 6.05 (2H, s), 6.93 (2H, m), 7.06 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.75 (1H,

dd, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

実施例 3

1-(4-フルオロベンジル)-2-(オキサゾール-2-イル)-5-メタン
スルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン



- 5 (1) 1-ベンゼンスルホニル-2-(オキサゾール-2-イル)-5-メチル
チオ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

窒素雰囲気下、オキサゾール (7.6 g) 及びテトラヒドロフラン (130 ml)
の混合物に 1.61 M の *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (65 ml) を -78°C
にて加えて 40 分間攪拌した。更に反応混合物に臭化トリエチルスズ
10 (28.9 g) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物を -78°C にて加え、
そのまま -78°C にて 1 時間、 0°C にて 3 時間、 $15\sim 30^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。
反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にヘキサン (200 ml) を加え、析出した不溶
物をセライトで濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣を減圧蒸留に付し、6 mmHg
にて $105\sim 112^{\circ}\text{C}$ の留分 19.45 g を得た。得られた留分にジクロロメタ
ンを加え、臭素 (3.7 ml) 及びジクロロメタン (230 ml) の混合物を 0°C に
15 て加え、そのまま 0°C で 30 分間、 $15\sim 30^{\circ}\text{C}$ で 30 分間攪拌した。反応混合
物を常圧にて濃縮し、残渣として 2-ブロモオキサゾールを含む混合物を
37.71 g 得た。窒素雰囲気下、ジエチルエーテル (400 ml) にアセチレン
ガスを 10 リットル溶解し、1.53 M の *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液
20 (100 ml) を -78°C にて加え、20 分間攪拌した。その後に 2-ブロモオキ
サゾールを含む混合物 (37.71 g) 及びジエチルエーテル (80 ml) の混合
物を -78°C にて加え、そのまま -78°C にて 30 分間、 -20°C にて 90 分間
攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、濾液を常圧にて濃縮し、得られた残渣に
ジオキサン (100 ml)、2-ベンゼンスルホニルアミノ-3-ヨード-5-メ

チルチオビリジン (6 g)、トリエチルアミン (2 ml)、ヨウ化第一銅 (0.1 g) 及びビス (トリフェニルホスフィン) 塩化パラジウム (0.35 g) を加え、60℃にて9時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、セライト濾過し、濾液をジクロロメタンにて抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付し、目的物 0.70 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 2.51 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=0.7Hz), 7.46-7.62 (3H, m), 7.81 (1H, d, J=2.3Hz), 7.91 (1H, d, J=0.7Hz), 8.22-8.27 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=2.3Hz).

(2) 1-ベンゼンスルホニル-2-(オキサゾール-2-イル)-5-メタン
スルホニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの調製

1-ベンゼンスルホニル-2-(オキサゾール-2-イル)-5-メチルチオ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (28 mg)、マグネシウムモノパーオキシフタレート 6水和物 (116 mg、純度80%)、ジクロロメタン (1.2 ml) 及びメタノール (0.5 ml) の混合物を0℃にて30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:3) に付し、目的物 14 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.14 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.54-7.70 (3H, m), 7.95 (1H, s), 8.35-8.40 (2H, m), 8.50 (1H, d, J=2.3Hz), 9.06 (1H, d, J=2.3Hz).

(3) 2-(オキサゾール-2-イル)-5-メタン
スルホニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの調製

1-ベンゼンスルホニル-2-(オキサゾール-2-イル)-5-メタン
スルホニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (0.35 g)、水酸化カリウム (0.34 g) 及びメタノール (30 ml) の混合物を15~30℃で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンにて抽出、飽和食塩水で洗浄、

硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）に付し、目的物 0.19 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 値: 3.30 (3H, s), 7.31 (1H, d, J=2.0Hz), 7.51 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=2.3Hz), 8.81 (1H, d, J=2.3Hz), 13.30 (1H, s).

(4) 1-(4-フルオロベンジル)-2-(オキサゾール-2-イル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

2-(オキサゾール-2-イル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.19 g)、4-フルオロベンジルブロミド(0.16 g)、水素化ナトリウム(32 mg、純度 60%) 及びジメチルホルムアミド(10 ml) の混合物を 15～30℃で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルに溶解した。硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣(0.14 g)を再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、目的物 92 mg を得た。

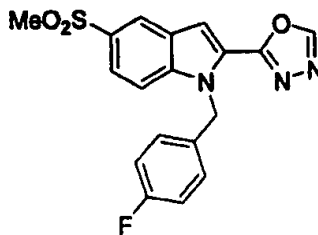
mp: 200-201℃

MS: 371(M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.16 (3H, s), 6.18 (2H, s), 6.91 (2H, t, J=8.6Hz), 7.28-7.35 (3H, m), 7.77 (1H, d, J=0.6Hz), 8.55 (1H, d, J=2.3Hz), 8.95 (1H, d, J=2.3Hz).

実施例 4

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-([1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)インドールの調製



(1) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-2-([1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドールの調製

1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (370mg) のエタノール溶液 (12ml) に 15~30℃にてヒドラジン1水和物 (0.55ml) を加え、13時間加熱還流し、更にヒドラジン1水和物 (0.55ml) を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、
5 得られた残渣に水を加え、不溶物を濾取し、水及びエーテルで洗浄した。濾取した粗生成物にギ酸 (9ml) を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-1H-インドール-2-カルボン酸-N'-ホルミルヒドラジドの粗生成物 330mg を得た。
10 ここで得られた粗生成物 509mg とオキシ塩化リン (15ml) の混合液を 15~30℃にて6時間半撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) を用いて分離し、目的物 265mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 2.51 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.3-7.6 (5H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.57Hz), 8.66 (1H, s);
15 MS (M⁺): 371.

(2) 1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-2-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル) インドールの調製

実施例 4 (1) で得た化合物 (265mg) のテトラヒドロフラン溶液 (7ml) に 0℃にて、オキソン (登録商標) (970mg) の水溶液 (3.5ml) を滴下し、
20 0℃にて4時間半撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を用いて分離し、目的物 262mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.09 (3H, s), 7.31 (1H, s), 7.4-8.0 (5H, m), 8.02 (1H, dd, J=1.65, 8.91Hz), 8.26 (1H, d, J=1.32Hz), 8.36 (1H, d, J=8.91Hz), 8.69 (1H, s).

(3) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル) インドールの調製

実施例 4 (2) で得た化合物 (262 mg) のメタノール溶液 (10 ml) に 15 ~ 30℃にて 1 規定水酸化カリウム水溶液 (2 ml) を加え、15 ~ 30℃にて 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に水及び酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、5-メタンスルホニル-2-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドールの粗生成物 (200 mg) を得た。

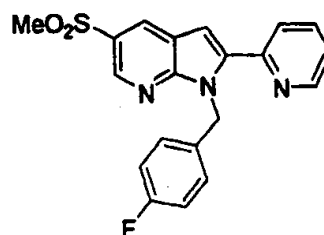
窒素雰囲気下、0℃にて 5-メタンスルホニル-2-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-インドールの粗生成物 (200 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (8 ml) 中に、60%水素化ナトリウム (40 mg) を加え、5 分間撹拌した後に、4-フルオロベンジルブロミド (215 mg) を加え、3 時間半撹拌した。次いで、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) を用いて分離し、白色粉末の目的物 67 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.11 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.8-7.2 (4H, m), 7.47 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=8.91\text{Hz}$), 7.85 (1H, dd, $J=8.91, 1.65\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=1.65\text{Hz}$), 8.50 (1H, s);

MS (M^+): 371.

20 実施例 5

5-メタンスルホニル-2-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン



(1) 2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-メチルチオ-3-ヨード-ピリジンの調製

2-アミノ-5-メチルチオ-3-ヨード-ピリジン (2.95 g) とベンゼン
 スルホニルクロリド (2.35 g) をピリジン (11.1 ml) に溶かし、60℃
 にて1.5時間撹拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩
 水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で
 分離し、淡黄色結晶の目的物 2.55 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.41 (1H, s), 7.4-7.7 (4H, m), 7.91 (1H, s), 8.07 (1H, s),
 8.13 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

(2) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-2-(2-ピリジル)-1H-
 ピロロ [2, 3-b] ピリジンの調製

実施例 5 (1) で得た化合物 (100 mg)、2-エチニルピリジン (30.4 mg)、
 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (17.3 mg)、
 ヨウ化第一銅 (4.7 mg) のトリエチルアミン懸濁液 (2.5 ml) を封管中、100℃
 で1時間撹拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、塩化メチレンにて抽出し、
 飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた
 残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)
 を用いて分離し、無色油状の目的物 71.9 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.50 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.3-7.7 (4H, m), 7.68 (1H, d,
 $J=7.8\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.83 (1H, m), 8.16 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.44 (1H,
 d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$).

(3) 1-ベンゼンスルホニル-5-メタンズルホニル-2-(2-ピリジル)-
 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの調製

実施例 5 (2) で得た化合物 (1.00 g) のクロロホルム溶液 (7 ml) 中に、
 0℃にてm-クロロ過安息香酸 (1.36 g) を加え、同温度で、1時間撹拌し
 た。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあげ、クロロホル
 ムにて抽出し、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮
 した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メ
 タノール=50：1) を用いて分離し白色結晶の目的物 1.00 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.13 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.3-7.8 (5H, m), 7.87 (1H, m),

8.34(2H, d, J=7.3Hz), 8.42(1H, d, J=1.9Hz), 8.76(1H, d, J=4.6Hz), 9.01(1H, d, J=1.9Hz).

(4) 5-メタンスルホニル-2-(2-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

- 5 実施例5(3)で得た化合物(3.8mg)のメタノール溶液(0.5ml)に1規定水酸化カリウム水溶液(2ml)を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。リン酸緩衝液(pH7.0)にあげジクロロメタンで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)を用いて分離し、白色粉末の目的物2.4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.16(3H, s), 7.10(1H, s), 7.2-7.4(1H, m), 7.7-8.9(2H, m), 8.52(1H, d, J=1.8Hz), 8.71(1H, d, J=4.6Hz), 8.97(1H, d, J=1.8Hz), 10.95(1H, bs).

- 15 (5) 5-メタンスルホニル-2-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

- 20 実施例5(4)で得た化合物(2.3mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(0.5ml)に、0℃にて60%水素化ナトリウム(0.5mg)を加え、同温度で15分間攪拌した。次に、p-フルオロベンジルブロミド(2.4mg)を0℃にて加え、15~30℃で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあげ、トルエンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)を用いて分離し、白色粉末の目的物1.7mgを得た。

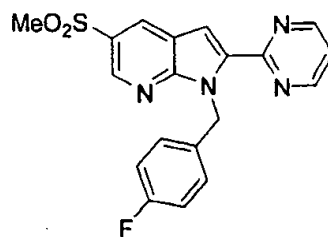
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.16(3H, s), 6.17(2H, s), 6.81(2H, m), 6.9-7.1(3H, m), 7.2-7.4(1H, m), 7.5-7.9(2H, m), 8.51(1H, d, J=2.0Hz), 8.72(1H, d, J=3.8Hz), 8.91(1H, d, J=2.0Hz);

Fab-MS: 382(M+1).

実施例6

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(2-ピリミジニ

ル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン



(1) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-2-(2-ピリミジニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの調製

2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-メチルチオ-3-ヨード-ピリジン
 5 (1.53 g)、2-エチニルピリミジン(768 mg)、ビストリフェニルホスフィン
 パラジウムジクロリド(259 mg)、ヨウ化第一銅(70.3 mg)のトリエチ
 ルアミン懸濁液(37 ml)を封管中100℃にて1.5時間攪拌した。冷却後、
 反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、
 減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 10 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)を用いて分離し、白色結晶の目的物1.21 g
 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.52 (3H, s), 6.95 (1H, s), 7.33 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$),
 7.5-7.7 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.39 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.48 (1H, d,
 $J=2.6$), 8.87 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

15 (2) 1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-2-(2-ピリミジニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの調製

実施例6(1)で得た化合物(1.10 g)のクロロホルム溶液(30 ml)に
 0℃にて、*m*-クロロ過安息香酸(1.56 g)を加え、0℃にて1.5時間攪
 拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで
 抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシ
 20 リカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=20：1)を
 用いて分離し、白色粉末状の目的物1.10 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.14 (3H, s), 7.11 (1H, s), 7.40 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$),
 7.5-7.8 (3H, m), 8.4-8.6 (3H, m), 8.92 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 9.05 (1H, d,

$J=1.1\text{Hz}$).

(3) 5-メタンスルホニル-2-(2-ピリミジニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

5 実施例6(2)で得た化合物(1.10g)のメタノール懸濁液(24ml)に1規定水酸化カリウム水溶液(4.8ml)を加え、15~30℃で1時間攪拌し、更に、15分間加熱還流した。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた、残渣をメタノール/水で洗浄後、濾取し、更に、抽出時の水層中の不要物を濾取し、合わせて加熱乾燥し、白色粉末状の目的物417mgを得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 3.31 (3H, s), 7.50 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.95 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 13.0 (1H, brs).

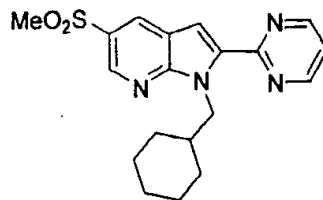
(4) 1-(4-フルオロベンジル)-2-(2-ピリミジニル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

15 窒素雰囲気下、0℃にて、実施例6(3)で得た化合物(3.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(0.5ml)中に、60%水素化ナトリウム(0.7mg)を加え、同温度で15分間攪拌した。次に、0℃にて4-フルオロベンジルブロミド(3.1mg)を加え、15~30℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、トルエンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:20)を用いて分離し、白色結晶の目的物2.4mgを得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.17 (3H, s), 6.33 (2H, s), 6.86 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.0-7.2 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.67 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.79 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.95 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

実施例7

1-シクロヘキシルメチル-5-メタンスルホニル-2-(2-ピリミジニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

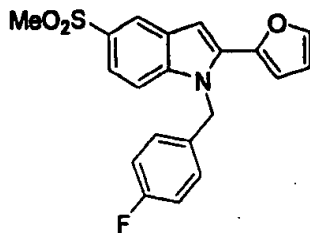


窒素雰囲気下、0℃にて、5-メタンスルホニル-2-(2-ピリミジニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(150mg)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(5.5ml)中に、60%水素化ナトリウム(32.8mg)を加え、同温度で30分間撹拌した後、0℃にてシクロヘキシルメチルプロミド(154mg)を加え、60℃で2時間撹拌した。続いて、シクロヘキシルメチルプロミド(77mg)を加え、同温度で1時間撹拌した。更に、シクロヘキシルメチルプロミド(77mg)を加え、60℃で15時間撹拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:20)を用いて分離し、更に再結晶(クロロホルム-ヘキサン)して白色針状結晶の目的物109mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 0.8-1.2 (4H, m), 1.2-1.9 (7H, m), 3.17 (3H, s), 4.97 (2H, d, J=7.3), 7.1-7.4 (1H, m), 7.58 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=2.4Hz), 8.85 (2H, d, J=4.5Hz), 8.91 (1H, d, J=2.4Hz).

実施例 8

2-(2-フラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-インドール



(1) 2,2-ジメチル-N-(2-ヨード-4-メチルチオフェニル)プロピオンアミドの調製

4-メチルチオアニリン (25 g) のピリジン溶液 (250 ml) に 15 ~ 30℃にてピバロイルクロリド (26.2 ml) を加え、15 時間撹拌した。次いで反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣 (20 g) のテトラヒドロフラン溶液 (400 ml) に窒素雰囲気下 -78℃にて、t-ブチルリチウム (175 ml, 1.64 M) を加え、-78℃にて15 分間撹拌し、次いで0℃まで昇温した。反応混合物を再度 -78℃に冷却し、ヨウ素 (27.3 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 ml) を加え、30 分間撹拌後、15 ~ 30℃まで昇温した。次いで反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) を用いて分離し、白色粉末の目的物 19 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.36 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.25 (1H, dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.72 (1H, brs), 8.18 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

(2) 2, 2-ジメチル-N-(2-ヨード-4-メタンスルホニルフェニル) プロピオンアミドの調製

2, 2-ジメチル-N-(2-ヨード-4-メチルチオフェニル) プロピオンアミドのテトラヒドロフラン/水混合溶液 (2 : 1, 210 ml) にオキシソ (登録商標) (22.0 mg) を加え、15 ~ 30℃で2 時間撹拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあげ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル-n-ヘキサン) して白色結晶の目的物 5.22 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.39 (9H, s), 3.05 (3H, s), 7.90 (1H, dd, $J=2.1\text{Hz}, 8.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, brs), 8.33 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(3) 2-ヨード-4-メタンスルホニルアニリンの調製

実施例 8 (2) で得た化合物 (100 mg) のメタノール溶液 (2.6 ml) 中に、1 規定水酸化カリウム水溶液 (0.55 ml) を加え、1 時間加熱還流した。次に、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶かし、水と飽和食塩水

で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮、減圧乾燥して、白色結晶の目的物 74.6 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.02 (3H, s), 4.68 (2H, brs), 6.77 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.6Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

5 (4) 1-ビスベンゼンスルホニルアミノ-2-ヨード-4-メタンスルホニルベンゼンの調製

実施例 8 (3) で得た化合物 (2.20 g) のピリジン溶液 (7.4 ml) にベンゼンスルホニルクロリド (1.57 g) を加え、15~30℃で1時間、60℃で1時間攪拌した。更にベンゼンスルホニルクロリド (1.57 g) を加え、60℃
10 で15時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液中にあげ、析出物を濾取し、水とエーテルで順次洗浄、減圧乾燥して白色結晶の目的物 4.22 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.13 (3H, s), 7.1-7.4 (4H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.74 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.00 (4H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.43 (1H, s).

15 (5) 1-ベンゼンスルホニルアミノ-2-ヨード-4-メタンスルホニルベンゼンの調製

実施例 8 (4) で得た化合物 (4.90 g) の1,4-ジオキサン懸濁液 (85 ml) 中に、1規定水酸化カリウム水溶液 (21.2 ml) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、飽和食塩水中にあげ、テトラヒドロフランにて抽出し、無水硫酸ナトリウム乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) を用いて分離し、無色アモルファス状の目的物 3.47 g を得た。
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.03 (3H, s), 7.51 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, brs), 7.62 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.8-8.0 (3H, m), 8.23 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$).

25 (6) 2-(2-フラニル)-5-メタンスルホニルインドールの調製

窒素雰囲気下、実施例 8 (5) で得た化合物 (2.00 g)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (321 mg)、ヨウ化第一銅 (87.0 mg)、トリエチルアミン (1.38 g) のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (46 ml) 中に、2-エチニルフラン (842 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液

- (4.6 ml) をゆっくりと滴下後、60℃にて3時間攪拌した。次に、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：100）を用いて分離した。得られた無色アモルファス状の化合物（1.10 g）のメタノール溶液（28 ml）に、1規定水酸化カリウム水溶液（5.52 ml）を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を水にあげ、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：20）を用いて分離し、褐色結晶の目的物350 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.09 (3H, s), 6.5-6.6 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.4-7.6 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.5Hz), 8.23 (1H, s), 8.85 (1H, brs).

- (7) 2-(2-フラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドールの調製

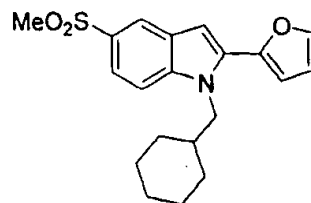
- 窒素雰囲気下、0℃にて実施例8(6)で得た化合物(150 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(6 ml)中に、60%水素化ナトリウム(34.4 mg)を加え、15分間攪拌後、4-フルオロベンジルブロミド(160 mg)を加え、2時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、トルエンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：100）及び、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：100）を用いて分離し、淡褐色油状物質の目的物130 mgを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.09 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.4-6.6 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.9-7.1 (5H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.8Hz), 8.28 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

実施例9

1-シクロヘキシルメチル-2-(2-フラニル)-5-メタンスルホニルインドール

ドール

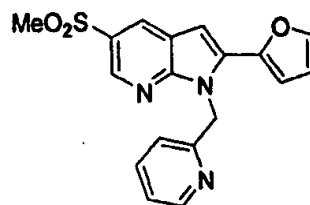


窒素雰囲気下、0℃にて2-(2-フラニル)-5-メタンサルホニルインドール (150mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (6ml) 中に、60%水素化ナトリウム (34.4mg) を加え、15分間攪拌後、シクロヘキシルメチルブロミド (205mg) を加え、3時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、トルエンで抽出し、飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム=1：100) を用いて分離し、淡黄色油状物質の目的物164mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 0.8-1.3 (4H, m), 1.4-2.0 (7H, m), 3.10 (3H, s), 4.24 (2H, d, J=7.3Hz), 6.5-6.7 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=3.5Hz), 6.89 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=8.6Hz), 7.57 (1H, d, J=1.4Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.6Hz), 8.23 (1H, d, J=1.5Hz).

実施例 10

2-(2-フラニル)-5-メタンサルホニル-1-(2-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン



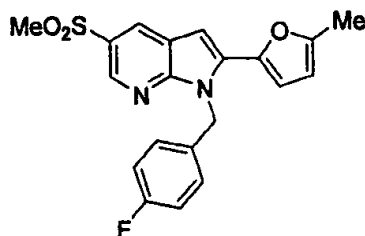
窒素雰囲気下、2-(2-フラニル)-5-メタンサルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (140mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5ml) 中に、0℃にて60%水素化ナトリウム (53.6mg) を加え、30分間攪拌後、2-ピコリルクロリド・塩酸塩 (105mg) を加え、15～30℃で15時間攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、トルエンで抽出

し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサ
ン＝1：1）で分離し、得られた結晶を更に、メタノールから再結晶して、淡黄
色針状結晶の目的物69.3mg（37%）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.16 (3H, s), 5.96 (2H, s), 6.4-6.6 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.16 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.54 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

実施例 11

- 10 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン



(1) 1-ベンゼンスルホニル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

- 15 2-ベンゼンスルホニルアミノ-5-メチルチオ-3-ヨードピリジン (203mg) の1,4-ジオキサン溶液 (5ml) に、2-エチニル-5-メチルフラン (160mg)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (18mg)、ヨウ化第一銅 (10mg)、トリエチルアミン (75mg) を順次加え、封管中60℃にて1時間攪拌した。冷却後、反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）を用いて分離し、褐色油状の目的物169mgを得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 6.15 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.41-7.64 (3H, m), 7.72 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.10-8.19 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

(2) 1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

5 実施例11(1)で得られた化合物(169mg)のジクロロメタン-メタノール混合溶液(5:1, 16ml)に、0℃にてマグネシウムモノパーオキシフタレート(679mg、純度80%)を加え、同温度にて30分間、15~30℃で1時間間搅拌した。次いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:クロロホルム:アセトン=6:3:1)を用いて分離し、黄色油状の目的物121mgを得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.44 (3H, s), 3.13 (3H, s), 6.18 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.79 (1H, s), 7.50-7.66 (3H, m), 8.20-8.28 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.97 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

(3) 5-メタンスルホニル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

15 実施例11(2)で得られた化合物(421mg)のメタノール混合溶液(60ml)に1規定水酸化カリウム水溶液(3ml)を加え、60℃にて1時間搅拌した。次いで、反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水、エーテルで洗浄、乾燥し、黄色粉末の目的物252mgを得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 値: 2.39 (3H, s), 3.28 (3H, s), 6.31 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 12.75 (1H, brs).

(4) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

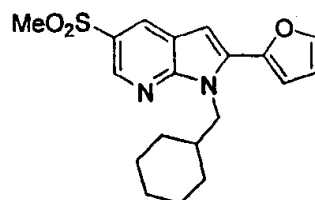
25 実施例11(3)で得られた化合物(20mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(2ml)中に、窒素雰囲気下、0℃にて60%水素化ナトリウム(4.4mg)を加え、30分間搅拌した後に、4-フルオロベンジルブロミド(26mg)を加え、更に30分間搅拌した。次いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、トルエンで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロ

マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）を用いて分離し、黄色粉末の目的物 18mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.38 (3H, s), 3.15 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.08 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.86 (1H, s), 6.92-7.18 (4H, m), 8.43 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

実施例 12

2-(2-フラニル)-1-シクロヘキシルメチル-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン



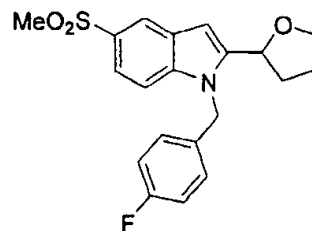
窒素雰囲気下、 0°C にて2-(2-フラニル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (5.5mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.5ml) 中に、60%水素化ナトリウム (1.3mg) を加え、30分間攪拌した後に、ブロモメチルシクロヘキサン (7.4mg) を加え、 $15\sim 30^\circ\text{C}$ で5時間、 60°C で1時間攪拌した。次いで、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）を用いて分離し、白色粉末の目的物 4.5mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.00-1.20 (4H, m), 1.42-1.51 (2H, m), 1.57-1.75 (4H, m), 1.78-1.93 (1H, m), 3.15 (3H, s), 4.48 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.58-6.60 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.86 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.82 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

実施例 13

2-(2-テトラヒドロフラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-インドール

51



(1) 2-(2-テトラヒドロフラニル)-5-メタンスルホニル-1-ベンゼ
ンスルホニルインドールの調製

1-ベンゼンスルホニルアミノ-2-ヨード-4-メタンスルホニルベンゼン
(256mg) の1, 4-ジオキサン溶液(6ml) に2-エチニルテトラヒドロフ
ラン(169mg)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド(21mg)、
ヨウ化第一銅(11mg)、トリエチルアミン(89mg)を順次加え、封管中60℃
にて3時間撹拌した。冷却後、反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲ
ル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1)を用いて分離
し、白色アモルファス状の目的物218mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.90-2.20 (3H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 3.06 (3H, s),
3.90-4.00 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 5.58 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.42-7.57
(3H, m), 7.78-7.83 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, 8.9Hz).

(2) 2-(2-テトラヒドロフラニル)-5-メタンスルホニル-1H-イン
ドールの調製

実施例13(1)で得た化合物(210mg)のテトラヒドロフラン-メタノー
ル混合溶液(2：1、15ml)に1規定水酸化カリウム水溶液(1.6ml)を加
え、100℃にて2時間撹拌した。次いで、反応液を水にあげ、ジクロロメタン
で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣
をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1)を
用いて分離し、白色粉末の目的物113mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.00-2.15 (3H, m), 2.32-2.48 (1H, m), 3.07 (3H, s),
3.90-4.16 (2H, m), 5.11-5.20 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
7.68 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.19 (1H, s), 8.92 (1H, brs).

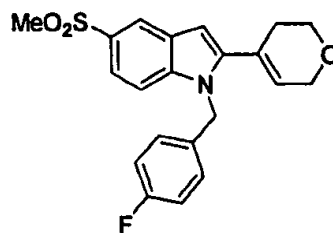
(3) 2-(2-テトラヒドロフラン-5-メタンスルホニル-1-(4-フルオロベンジル))-1H-インドールの調製

- 5 窒素雰囲気下、0℃にて実施例13(2)で得た化合物(113mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)中に、60%水素化ナトリウム(25.6mg)を加え、30分間撹拌した後に、4-フルオロベンジルブロミド(121mg)を加え、1時間撹拌した。次いで、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を用いて分離し、白色粉末の目的物139mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 1.35-1.95 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.82-4.02 (2H, m), 4.97 (1H, t, J=6.6Hz), 5.43-5.60 (2H, m), 6.66 (1H, s), 6.95-6.98 (4H, m), 7.29 (1H, d, J=8.6Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 8.24 (1H, d, J=1.3Hz).

実施例14

- 15 2-(5,6-ジヒドロ-2H-4-ピラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-インドール



(1) 2-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-4H-4-ピラニル)-5-メチルチオ-1-ベンゼンスルホニルインドールの調製

- 20 5-メチルチオ-1-ベンゼンスルホニルインドール(200mg)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)に窒素雰囲気下-78℃にて、n-ブチルリチウム(0.49ml、1.61M)を加え、-78℃にて30分間撹拌し、次いでヘキサメチルリン酸トリアミド(0.23ml)を加えた。15分間撹拌後、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(0.12ml)を加え、-78℃にて1.5分間撹拌した後、15~30℃まで昇温した。次いで、反応液を飽和塩化アンモニウム

水溶液にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）及び（メタノール：クロロホルム＝１：２０）を用いて分離し、無色油状の目的物 39mg を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.10-2.22 (2H, m), 2.37-2.55 (5H, m), 3.79-4.10 (4H, m), 4.80 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.6, 1.7\text{Hz}$), 7.30-7.49 (4H, m), 7.77-7.89 (3H, m).

(2) 2- (5, 6-ジヒドロ-2H-4-ピラニル) -1-ベンゼンスルホンル-5-メチルチオインドールの調製

- 10 実施例 14 (1) で得た化合物 (39mg) のベンゼン溶液 (10ml) に p-トルエンスルホン酸・1水和物 (3.7mg) を加え、1時間加熱還流した。次いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮し、無色油状の目的物 33.7mg を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.49 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.35 (2H, m), 5.79 (1H, s), 6.37 (1H, s), 7.22-7.36 (4H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.61 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(3) 2- (5, 6-ジヒドロ-2H-4-ピラニル) -1-ベンゼンスルホンル-5-メタンスルホンルインドールの調製

- 20 実施例 14 (2) で得た化合物 (33.7mg) のテトラヒドロフラン-水混合溶液 (3:1, 4ml) に 15~30℃にて、オキシソ (登録商標) (134mg) を加え、15時間攪拌した。次いで、反応液を水にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）を用いて分離し、白色粉末の目的物 28.8mg を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.56 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.98 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.35 (2H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 5.80 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.39 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=8.6, 1.7\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(4) 2-(5,6-ジヒドロ-2H-4-ピラニル)-5-メタンスルホンイル
インドールの調製

実施例14(3)で得た化合物(28.8mg)のメタノール溶液(3ml)に1規定水酸化カリウム水溶液(0.69ml)を加え、100℃にて1時間攪拌した。

5 次いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮し、白色粉末の目的物16.5mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.97 (2H, t, J=5.6Hz), 4.38 (2H, d, J=2.6Hz), 6.17 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=8.6Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 8.20 (1H, s), 8.48 (1H brs).

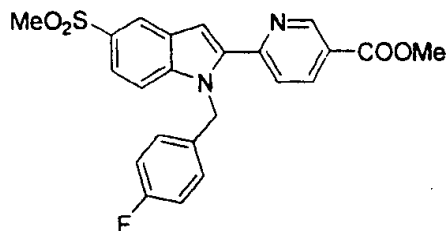
(5) 2-(5,6-ジヒドロ-2H-4-ピラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホンイルインドールの調製

窒素雰囲気下、0℃にて実施例14(4)で得た化合物(16.5mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(3ml)中に、60%水素化ナトリウム(3.6mg)を加え、30分間攪拌した後に、4-フルオロベンジルブロミド(22.7mg)を加え、15~30℃にて15時間攪拌した。次いで、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を用いて分離し、白色粉末の目的物18.4mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 2.42-2.44 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=5.3Hz), 4.26 (2H, d, J=2.6Hz), 5.42 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.93-7.04 (4H, m), 7.24 (1H, d, J=9.2Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.9, 1.7Hz), 8.25 (1H, d, J=1.3Hz).

実施例15

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホンイル-2-(5-メトキシカルボニルピリジン-2-イル)インドール



(1) 5-エトキシカルボニル-2-トリメチルシリルエチニルピリジンの調製

6-クロロニコチン酸エチルエステル (1.92 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) に、トリメチルシリルアセチレン (2.0 g)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (210 mg)、ヨウ化第一銅 (60 mg)、
 5 トリエチルアミン (1.2 g) を順次加え、封管中 100℃ にて 2 時間攪拌した。冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) を用いて分離し、褐色油状の目的物 2.38 g を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 0.29 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.42 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.25 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 9.15 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

(2) 1-ベンゼンスルホニル-2-(5-エトキシカルボニルピリジン-2-イル)-5-メタンズルホニルインドールの調製

15 窒素雰囲気下、5-エトキシカルボニル-2-トリメチルシリルエチニルピリジン (3.80 g)、2-ベンゼンスルホニルアミノ-3-ヨード-5-メタンズルホニルベンゼン (3.50 g)、酢酸カリウム (6.00 g)、ヨウ化第一銅 (75 mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.27 g) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 100℃ にて 8 時間攪拌した。次いで、反応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：ジクロロメタン=1：100) に付し、目的物を 1.22 g 得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.46 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.09 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J=7.2$

Hz), 7.01 (1H, s), 7.40-7.47 (2H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.76-7.80 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 8.16 (1H, d, J=1.7Hz), 8.37 (1H, d, J=8.9Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 9.28 (1H, d, J=1.7Hz).

5 (3) 2-(5-エトキシカルボニルピリジン-2-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホンイルインドールの調製

窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホンル-2-(5-エトキシカルボニルピリジン-2-イル)-5-メタンスルホンイルインドール (1.22 g)、水酸化カリウム (0.33 g) 及びエタノール (120 ml) の混合物を 15~30℃にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩酸で中和した後に析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶に 60% 水素化ナトリウム (90 mg)、4-フルオロベンジルブロミド (0.51 g) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加え、15~30℃にて 30 分間攪拌した。次いで、反応液に水を加え不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、目的物を 0.68 g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 1.42 (3H, t, J=7.3Hz), 3.10 (3H, s), 4.43 (2H, q, J=7.3Hz), 6.03 (2H, s), 6.87-7.02 (4H, m), 7.20 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=8.9Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 8.33-8.36 (2H, m), 9.22 (1H, d, J=2.0Hz).

20 (4) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホンル-2-(5-メトキシカルボニルピリジン-2-イル) インドールの調製

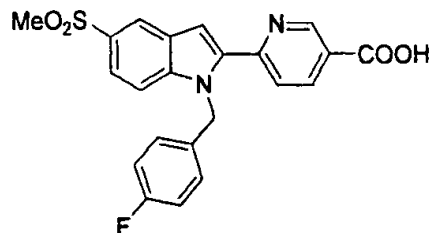
窒素雰囲気下、2-(5-エトキシカルボニルピリジン-2-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホンイルインドール (0.68 g)、水酸化カリウム (0.24 g) 及びメタノール (45 ml) の混合物を 15~30℃にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、塩酸で中和した後に析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶を再結晶 (メタノール) に付し、目的物を 0.44 g 得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 値: 3.21 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.15 (2H, s), 7.02 (4H, d, J=8.2Hz), 7.54 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 7.84 (1H, d, J=8.9Hz), 8.13 (1H, d, J=8.3Hz), 8.29 (1H, d, J=1.7Hz), 8.36 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz),

9.14 (1H, d, J=2.0Hz).

実施例 1 6

1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (5 - カルボキシピリジン - 2 - イル) -
5 - メタンスルホニルインドール

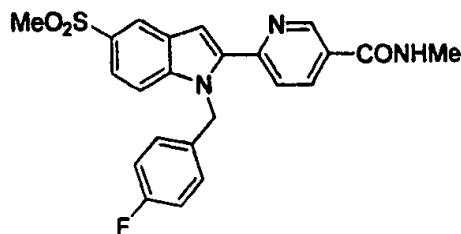


5 窒素雰囲気下、1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 -
(5 - メトキシカルボニルピリジン - 2 - イル) インドール (0.37 g)、水
酸化カリウム (0.12 g) 及びメタノール (40 ml) の混合物を3時間加熱還
流した。反応液に水を加え、塩酸で中和した後に析出した結晶を濾取した。得ら
れた粗結晶を再結晶 (エタノール) に付し、目的物を0.35 g得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値: 3.21 (3H, s), 6.15 (2H, s), 7.03 (4H, d, J=7.3Hz),
7.51 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 7.82 (1H, d, J=8.9Hz), 8.09 (1H,
d, J=8.2 Hz), 8.28 (1H, d, J=1.7Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 9.11 (1H,
d, J=2.0Hz), 13.38-13.50 (1H, brs).

実施例 1 7

15 1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (5 - メチルアミ
ノカルボニルピリジン - 2 - イル) インドール



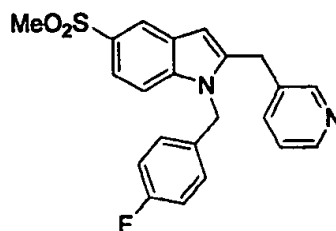
窒素雰囲気下、1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (5 - カルボキシピリジ
ン - 2 - イル) - 5 - メタンスルホニルインドール (20 mg)、N, N' - カル
ボニルジイミダゾール (10 mg) 及びテトラヒドロフラン (1 ml) の混合物を15 ~

30℃にて10分間攪拌した後、40%メチルアミン-メタノール溶液(0.1ml)を加え、更に15~30℃にて10分間攪拌した。次いで、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:5)に付し、目的物を13mg得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 値: 2.82 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.20 (3H, s), 6.13 (2H, s), 7.03 (4H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.25-8.28 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 9.04 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

実施例 18

- 10 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-ピリジルメチル)インドール



(1) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-2-(3-ピリジニルヒドロキシメチル)インドールの調製

- 15 窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール(0.91g)及びテトラヒドロフラン(8ml)の混合物にリチウムジイソプロピルアミド溶液(3.22mol)を-78℃にて滴下した後30分間、更に0℃に昇温させ30分間攪拌した。次いで、ニコチンアルデヒド(0.42g)及びテトラヒドロフラン(2ml)の混合物を-78℃にて滴下した後、徐々に15~30℃まで昇温させながら18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)に付し、目的物を0.70g得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.46 (3H, s), 3.95-4.08 (1H, brs), 6.14 (1H, s), 6.40 (1H, s), 7.23-7.33 (3H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.72-7.81

(3H, m), 8.00 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.54-8.57 (2H, m).

(2) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-ニコチノイルインドールの調製

- 窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-2-(3-ピリジニルヒドロキシメチル)インドール(0.38g)、デスマーチン試薬(1,1,1-トリス(アセチロキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン)(0.60g)及びジクロロメタン(40ml)の混合物を15~30℃にて10分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。
- 得られた残渣にm-クロロ過安息香酸(0.50g)及びジクロロメタン(20ml)を加え、15~30℃にて20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣に水酸化カリウム(0.14g)及びエタノール(20ml)を加え、70℃にて20分間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶に60%水素化ナトリウム(44mg)、4-フルオロベンジルブロミド(0.19g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)を加え、15~30℃にて12時間攪拌した。次いで、反応液に水を加え不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)に付し、目的物を0.10g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.10 (3H, s), 5.86 (2H, s), 6.94-7.16 (4H, m), 7.24 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J=5.0, 7.9\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{Hz}$), 8.17 (1H, dt, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.86 (1H, dd, $J=2.0, 5.0\text{Hz}$), 9.09 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

(3) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-ピリジルメチル)インドールの調製

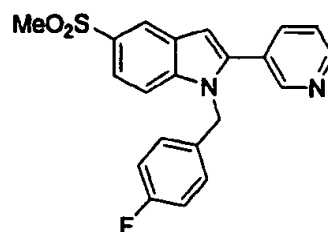
窒素雰囲気下、1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-ニコチノイルインドール(0.14g)、ヒドラジン-水和物(0.17g)、水

酸化カリウム (0.05 g) 及びエチレングリコール (3 ml) を加え、110℃にて8時間撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:3) に付し、目的物を13mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.08 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.46 (1H, s), 6.79-6.98 (4H, m), 7.21 (1H, dd, $J=4.6, 7.9\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, dt, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.45-8.50 (2H, m).

実施例 19

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-ピリジル)インドール



(1) 1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-2-(3-ピリジル)インドールの調製

窒素雰囲気下、3-トリメチルシリルエチニルピリジン (1.07 g)、2-ベンゼンスルホニルアミノ-3-ヨード-5-メタンスルホニルベンゼン (1.75 g)、酢酸カリウム (1.60 g)、ヨウ化第一銅 (60 mg)、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.20 g) 及び1,4-ジオキサン (4 ml) の混合物を100℃にて12時間撹拌した。次いで、反応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:3) に付し、目的物を1.04 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.11 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.33-7.71 (6H, m), 7.90

(1H, dt, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 7.96 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.52-8.55 (2H, m), 8.71-8.73 (1H, m).

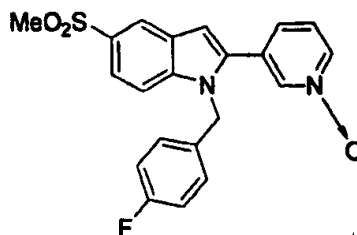
(2) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-ピリジル) インドールの調製

- 5 窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-2-(3-ピリジル) インドール (1.00 g)、水酸化カリウム (0.32 g)、1,4-ジオキサン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合物を 15~30℃ にて 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、塩酸で中和した後に、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶に 60% 水素化ナトリウム (80 mg)、4-フルオロベンジルブロミド (0.34 g) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) を加え、15~30℃ にて 1 時間撹拌した。次いで、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) に付し、目的物を 0.42 g 得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.11 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.87-7.01 (5H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.68 (1H, dt, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.60-8.85 (2H, m).

実施例 20

- 20 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(1-オキシ-3-ピリジル) インドール



窒素雰囲気下、1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-ピリジル) インドール (0.28 g)、m-クロロ過安息香酸 (0.34 g) 及びジクロロメタン (20 ml) を加え、15~30℃ にて 26 時間撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム及び炭酸カリウムを加え、濾過、減圧下濃縮した。得

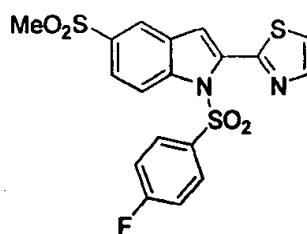
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1）に付し、目的物を46mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.10 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.86-7.03 (5H, m), 7.24 (1H, dt, $J=1.3, 7.9\text{Hz}$), 7.27-7.39 (2H, m), 7.77 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{Hz}$), 8.22-8.35 (3H, m).

5

実施例 2 1

1 - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (チアゾール - 2-イル) インドール



5-メタンスルホニル - 2 - (チアゾール - 2-イル) インドール (50mg) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (1.8ml) の混合物に、0℃にて60%水素化ナトリウム (10mg) を加え、同温度で15分間攪拌した。反応混合物に0℃にて、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (52mg) を加え、15～30℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し、白色アモルファス状の目的物を77mg得た。

10

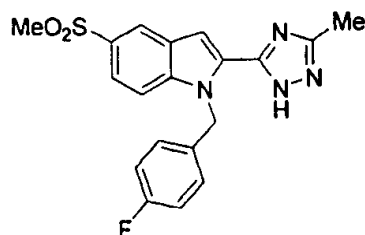
15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.09 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.15 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 8.0-8.1 (3H, m), 8.20 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

20

実施例 2 2

1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール - 3-イル) インドール



(1) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-カルボン酸
 (3.5 g)、硫酸 (10 ml) 及びメタノール (10 ml) の混合物を 12 時間加
 熱還流した。反応混合物を氷水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を
 水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に付し、白色結晶の目的物 3.4 g
 を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 2.51 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.37 (1H,
 dd, J=2.0, 8.9Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.48 (2H, t, J=7.9Hz), 7.58 (1H,
 t, J=7.9Hz), 8.01 (2H, d, J=7.9Hz), 8.05 (1H, d, J=8.9Hz).

(2) 5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステルの調製
 実施例 22 (1) で得られた化合物 (3.4 g)、テトラヒドロフラン (90 ml)
 及び水 (45 ml) の混合物に 0℃ にてオキシソ (登録商標) (8.7 g) を加え、
 20 分間攪拌し、15~30℃ で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層
 を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、白色アモルファス状の 1-
 ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチル
 エステル 3.5 g を粗生成物として得、これ以上精製することなく次の反応に用
 いた。

得られた 1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニルインドール-2-カ
 ルボン酸メチルエステル (3.5 g)、テトラヒドロフラン (45 ml) 及びメタ
 ノール (12 ml) の混合物に 0℃ にて水酸化カリウム (0.79 g) を加え、
 同温度で 3 時間攪拌した。2 規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機
 層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、白色アモルファス状の 5-

メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステル2. 2 gを粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.10 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 8.38 (1H, s), 9.24 (1H, brs).

5 (3) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例22(2)で得られた化合物(1.2 g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(23 ml)の混合物に、0℃にて60%水素化ナトリウム(204 mg)を加え、同温度で20分間攪拌した。反応混合物に0℃にて4-フルオロベンジル
10 ブロミド(0.65 ml)を加え、15~30℃で2時間攪拌した。2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)に付し白色アモルファス状の目的物1 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.09 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.86 (2H, s), 6.9-7.1 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

15 (4) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸の調製

実施例22(3)で得た化合物(0.26 g)、テトラヒドロフラン(5 ml)及びメタノール(10 ml)の混合物に15~30℃で1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え、2時間攪拌した。1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、白色結晶の目的物0.25 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.10 (3H, s), 5.86 (2H, s), 6.9-7.1 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=1.6, 8.9\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$).

25 (5) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボキサミドの調製

実施例22(4)で得た化合物(0.23 g)及びテトラヒドロフラン(7 ml)の混合物に0℃にて、トリエチルアミン(0.19 ml)及びクロロ炭酸エチルの

(0.1 ml) を加え、同温度にて 20 分間攪拌し、0℃にてアンモニアガスを混合物中に吹き込み、同温度にて、30 分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル) することにより、白色結晶の目的物 0.06 g を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.09 (3H, s), 5.4-6.2 (2H, m), 5.86 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.2 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

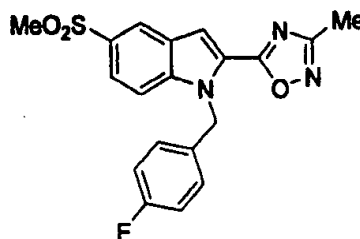
(6) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)インドールの調製

10 実施例 22 (5) で得た化合物 (55 mg) 及びジメチルアセトアミドジメチルアセタール (1 ml) の混合物を 110℃にて 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得た残渣、ヒドラジン 1 水和物 (0.05 ml) 及び酢酸 (0.5 ml) の混合物を 90℃にて 2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル
15 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) に付し、白色粉状の目的物 25 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.56 (3H, s), 3.09 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.92 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.00 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

20 実施例 23

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)インドール



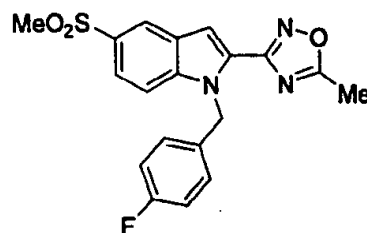
1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボキサミド (63 mg) 及びジメチルアセトアミドジメチルアセタール (1 ml) の

混合物を 110℃にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得た残渣、
 ヒドロキシルアミン塩酸塩 (25 mg)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液
 (0.18 ml)、1,4-ジオキサン (0.4 ml) 及び酢酸 (0.4 ml) の混合
 物を 90℃にて2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水
 5 洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) に付し、白色結晶の目的
 物 50 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 2.47 (3H, s), 3.10 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.9-7.1 (4H,
 m), 7.50 (1H, d, J=8.9Hz), 7.64 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 8.41
 10 (1H, d, J=1.7Hz).

実施例 24

1- (4-フルオロベンジル) -5-メタンスルホニル-2- (5-メチル-
 [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) インドール



(1) 2-シアノ-1- (4-フルオロベンジル) -5-メタンスルホニルイン
 15 ドールの調製

1- (4-フルオロベンジル) -5-メタンスルホニルインドール-2-カル
 ボキサミド (100 mg) 及びジクロロメタン (2 ml) の混合物に 15~30℃に
 て、トリエチルアミン (0.09 ml)、及び無水トリフルオロ酢酸 (0.09 ml)
 を加え、同温度にて2時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有
 20 機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) に付し、白色結
 晶の目的物 68 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.08 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.9-7.1 (2H, m), 7.1-7.2
 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8.9Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.6, 8.9Hz),

8.37 (1H, d, J=1.6Hz).

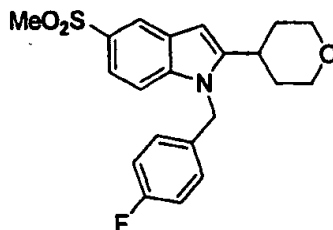
(2) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)インドールの調製

- 5 実施例24(1)で得た化合物(68mg)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(22mg)、水酸化カリウム(18mg)及びエタノール(1ml)の混合物を2時間加熱還流した。不溶物を濾過した後、減圧下濃縮して得た残渣及びジメチルアセトアミドジメチルアセタール(1ml)の混合物を100℃にて1時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=
- 10 1：1)に付し、白色結晶の目的物50mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.66 (3H, s), 3.10 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.9-7.1 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=8.9Hz), 7.52 (1H, s), 7.80 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 8.37 (1H, d, 1.7Hz).

実施例25

- 15 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)インドール



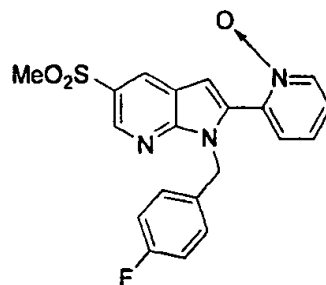
- 20 2-(5,6-ジヒドロ-2H-4-ピラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール(83mg)、10%パラジウム炭素(15mg)及びエタノール(5ml)の混合物を水素雰囲気下、15～30℃で24時間撹拌した。混合物を濾過後、母液を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)に付し、白色結晶の目的物40mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.7-2.0 (4H, m), 2.88 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.47 (2H, m), 4.05 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.84-6.91 (2H, m), 6.99 (2H,

t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

実施例 2 6

5 5-メタンサルホニル-2-(1-オキシ-2-ピリジル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

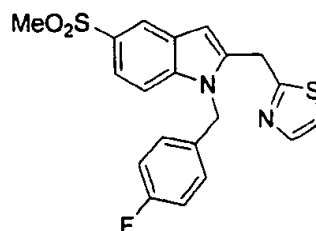


5-メタンサルホニル-2-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (10mg) 及びジクロロエタン (0.3ml) の混合物に、0℃にてm-クロロ過安息香酸 (10mg) を加え、15～30℃にて3時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=95:5) に付し、黄白色粉状の目的物2mgを得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.16 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.7-6.9 (5H, m), 7.08-7.21 (2H, m), 7.35 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.97 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

実施例 2 7

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンサルホニル-2-(2-チアゾリルメチル)インドール



(1) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-カルボン酸 (3.5 g)、硫酸 (10 ml) およびメタノール (10 ml) の混合物を12時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)に付して、白色結晶の目的物3.4 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.51 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=2.0, 8.9$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.48 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.9$ Hz).

(2) 5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステルの調製
実施例27(1)で得られた化合物(3.4 g)、テトラヒドロフラン(90 ml)及び水(45 ml)の混合物に0℃にてオキシソ(8.7 g)を加え、20分間攪拌し、15~30℃で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、白色アモルファス状の1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステル3.5 gを粗生成物として得た。

得られた1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステル(3.5 g)、テトラヒドロフラン(45 ml)およびメタノール(12 ml)の混合物に、0℃にて水酸化カリウム(0.79 g)を加え、同温度で3時間攪拌した。2規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、白色アモルファス状の5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステル2.2 gを粗生成

物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.10 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=1.7, 8.6$ Hz), 8.38 (1H, s), 9.24 (1H, brs).

5 (3) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例 27 (2) で得られた化合物 (1.2 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (23 ml) の混合物に 0°C にて 60% 水素化ナトリウム (204 mg) を加え、同温度で 20 分間攪拌した。反応混合物に 0°C にて 4-フルオロベンジルブロミド (0.65 ml) を加え、 $15\sim 30^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌した。2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に付して、白色アモルファス状の目的物 1 g を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.09 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.86 (2H, s), 6.9-7.1 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

15 (4) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルバルデヒドの調製

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (366 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に、 0°C で実施例 27 (3) で得られた 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステル (1.86 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。反応溶液を水にあげ、セライト濾過した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去して (1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-イル)-メタノール (1.8 g) を得た。得られたアルコール体 (1.8 g) のジクロロメタン溶液 (100 ml) に、 $15\sim 30^\circ\text{C}$ にて二酸化マンガンを (15.3 g) を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後、溶媒を減圧留去し、黄色粉末の目的物 1.5 g (88.4%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.09 (3H, s), 5.83 (2H, s), 6.94 (2H, t, $J=8.3$ Hz),

7.03-7.15 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.7, 8.9 Hz), 8.41 (1H, s), 9.97 (1H, s).

(5) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-イル(チアゾール-2-イル)-メタノールの調製

- 5 2-ブロモチアゾール (123mg) 及びテトラヒドロフラン (3.5ml) の混合物に 1.61M の n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.51ml) を -78℃ にて加え、30分間撹拌した後、実施例27(4) で得られた 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルバルデヒド (50mg) のテトラヒドロフラン (3.5ml) 溶液を同温度にて加え、そのまま 30分間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した後、水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を用いて黄色油状の目的物 18mg を得た。
- 10

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.09 (3H, s), 5.56 (1H, d, J=17.5Hz), 5.67 (1H, d, J=16.2Hz), 6.27 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.90-7.02 (4H, m), 7.41 (1H, d, J=8.9Hz), 7.54 (1H, d, J=3.3Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=1.3Hz).

(6) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(2-チアゾリルカルボニル)インドールの調製

- 20 実施例27(5) で得られた化合物 (110mg) のジクロロメタン (20ml) 溶液に、二酸化マンガン (900mg) を 15~30℃ にて加え、30分間撹拌した。次いで反応溶液をセライト濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を用いて黄色粉末の目的物 50mg を得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.10 (3H, s), 5.91 (2H, s), 6.96 (2H, t, J=8.6Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.9Hz), 7.75 (1H, d, J=3.0Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 8.13 (1H, d, J=3.0Hz), 8.49 (1H, s), 8.61 (1H, s).

(7) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(2-チアゾリルメチル)インドールの調製

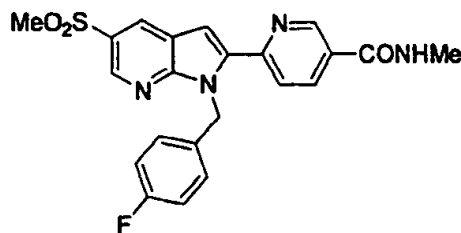
実施例27(6) で得られた化合物 (88mg) と水酸化カリウム (25mg) 及

5
 びエチレングリコール (2.5 ml) の混合物に、ヒドラジン (65 mg) を加え、
 120℃にて3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、クロロホルムで抽出した
 後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル
 分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) と (クロロホル
 ム：メタノール=15：1) を用いて2度分離精製し、黄色油状の目的物39mg
 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.08 (3H, s), 4.48 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.81-6.96 (4H, m), 7.23 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

10 実施例 28

6 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ
 [2, 3 - b] ピリジン - 2 - イル) ニコチン酸メチルアミド



(1) 6 - (1 - ベンゼンスルホニル - 5 - メチルチオ - 1H - ピロロ[2, 3 -
 b] ピリジン - 2 - イル) ニコチン酸エチルエステルの調製

15
 2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - メチルチオ - 3 - ヨード - ピリジン
 (100 mg) の 1, 4 - ジオキサン溶液 (2.5 ml) に、5 - エトキシカルボニ
 ル - 2 - トリメチルシリルエチニルピリジン (185 mg)、ビストリフェニルホ
 スフィンパラジウムジクロリド (9 mg)、ヨウ化第一銅 (5 mg)、酢酸カリウム
 (37 mg) を順次加え、封管中 100℃にて15時間攪拌した。冷却後、反応液
 20
 を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧
 下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサ
 ン：酢酸エチル=2：1) を用いて分離し、橙色油状の目的物110mgを得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.45 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.49 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.76 (1H, s), 7.43-7.63 (3H, m), 7.73-7.79 (2H, m), 8.17-8.21 (2H,

m), 8.40 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.44 (1H, s), 9.30 (1H, s).

(2) 6 -- (1 -- ベンゼンスルホニル -- 5 -- メタンスルホニル -- 1 H -- ビロロ
[2, 3 -- b] ピリジン -- 2 -- イル) ニコチン酸エチルエステルの調製

5 実施例 28 (1) で得られた化合物 (110mg) のジクロロメタン -- メタノール混合溶液 (5 : 1, 9ml) に、0℃にてマグネシウムモノハオキシフタレート (314mg、純度80%) を加え、同温度にて30分間、15～30℃で1時間間攪拌した。次いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : クロロホルム : アセ
10 トン = 6 : 3 : 1) を用いて分離し、黄色油状の目的物 50mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.47 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.13 (3H, s), 4.49 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.54-7.70 (3H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.35-8.43 (2H, m), 8.45-8.50 (2H, m), 9.04 (1H, s), 9.34 (1H, s).

(3) (1 -- (4 -- フルオロベンジル) -- 5 -- メタンスルホニル -- 1 H -- ビロロ
15 [2, 3 -- b] ピリジン -- 2 -- イル) ニコチン酸メチルアミドの調製

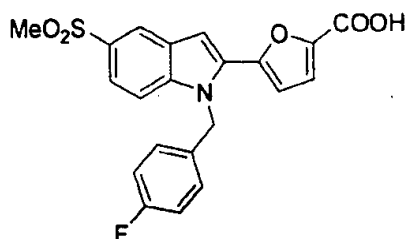
実施例 28 (2) で得られた化合物 (50mg) のメタノール溶液 (6ml) に1規定水酸化カリウム水溶液 (0.3ml) を加え、60℃にて1時間間攪拌した。次いで、反応液を水にあげ、pH を7.0とした後に濾取し、残渣を水、エーテルで洗淨、乾燥し、白色粉末の化合物 11mg を得た。この得られた化合物 (11mg)
20 をN, N -- ジメチルホルムアミド (1.0ml) に溶解し、0℃にて60%水素化ナトリウム (1.8mg) を加え、30分間攪拌した後に、4 -- フルオロベンジルブロミド (11mg) を加え、反応液を15～30℃にて1時間間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマト
25 グラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて分離し、白色粉末の化合物 3mg を得た。更にこの化合物 (3mg) に、メチルアミンの40%メタノール溶液 (1.0ml) を加えて、15～30℃にて30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をエーテルで洗淨し、白色粉末の目的物 3mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.08 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 6.21 (2H, s),

6.79-7.04(4H, m), 7.08 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.15 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.04 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

実施例 29

- 5 2-(2-カルボキシフラン-5-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール



(1) 2-ブロモ-5-エトキシカルボニルフランの調製

- 2-ブロモ-5-カルボキシルフラン (10 g) のジメチルスルホキシド溶液 (100 ml) に 15~30℃ にて、炭酸カリウム (7.96 g) を加え、ヨウ化エチル (16.8 ml) を滴下し、15時間攪拌した。次いで、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1) を用いて分離し、油状の目的物 11.34 g を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.36 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.34 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$).

(2) 2-エトキシカルボニル-5-トリメチルシリルエチニルフランの調製

- 実施例 29 (1) で得た化合物 (0.5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) にトリメチルシリルアセチレン (0.65 ml)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (0.16 g)、ヨウ化第一銅 (0.04 g)、トリエチルアミン (0.64 ml) を順次加え、封管中 100℃ にて 2 時間攪拌した。冷却後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1) を用いて分離し、

褐色油状の目的物 0.3782 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 0.25 (9H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.36 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$).

(3) 2-(2-エトキシカルボニルフラン-5-イル)-5-メタンスルホニル-インドールの調製

5

実施例 29 (2) で得た化合物 (0.1 g) の N , N -ジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) に 2-ベンゼンスルホニルアミノ-3-ヨード-5-メタンスルホニルベンゼン (0.0925 g)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (0.015 g)、ヨウ化第一銅 (0.004 g)、酢酸カリウム (0.04 g) を順次加え、封管中 100°C にて 2 時間攪拌した。冷却後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて分離し、褐色固体の目的物 0.0462 g を得た。

10

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.41 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.09 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.8 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.00 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.15 (1H, brs).

(4) 2-(2-エトキシカルボニルフラン-5-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-インドールの調製

20

窒素雰囲気下、 0°C にて実施例 29 (3) で得た化合物 (0.0457 g) の N , N -ジメチルホルムアミド溶液 (1.4 ml) 中に、60% 水素化ナトリウム (0.006 g) を加え、15 分間攪拌した後に、4-フルオロベンジルブロミド (0.02 ml) を加え、1 時間攪拌した。次いで、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて分離し、白色固体の目的物 0.0403 g を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.09 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.66 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.91-7.06 (4H, m), 7.11 (1H,

s), 7.20 (1H, d, J=3.6Hz), 7.46 (1H, d, J=8.9Hz), 7.76 (1H, d, J=8.9Hz), 8.29 (1H, s).

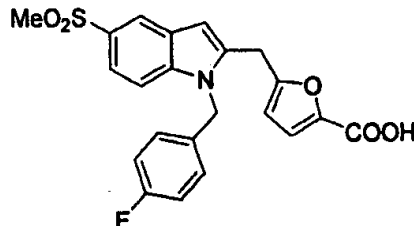
(5) 2-((2-カルボキシフラン-5-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール)の調製

- 5 アルゴン雰囲気下、-5℃にて実施例29(4)で得た化合物(0.0306g)の1,4-ジオキサン溶液(0.5ml)中に、10%水酸化リチウム水溶液(0.5ml)を加え、2時間撹拌した。次いで、反応液に10%塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮し、白色粉末の目的物0.0285gを得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.11 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.91-7.06 (4H, m), 7.16 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=3.6Hz), 7.49 (1H, d, J=8.9Hz), 7.78 (1H, d, J=8.9Hz), 8.32 (1H, s).

実施例30

- 2-((2-カルボキシフラン-5-イル)メチル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール
- 15



(1) 5-ホルミル-2-フランカルボン酸エチルの調製

- 5-ホルミル-2-フランカルボン酸(0.5g)のエタノール溶液(35ml)に0℃にて、硫酸(3.5ml)を加え、5時間加熱還流した。冷却後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を用いて分離し、目的物0.5316gを得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 値: 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 4.34 (2H, q, J=7.2Hz), 7.47 (1H, d, J=3.6Hz), 7.61 (1H, d, J=3.6Hz), 9.74 (1H, s).

(2) 1-ベンゼンスルホニル-2-(2-エトキシカルボニルフラン-5-イル-ヒドロキシメチル)-5-メチルチオインドールの調製

5 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール (0.5178 g) のテトラヒドロフラン溶液 (17 ml) に -78°C にて n-ブチルリチウム (1.3 ml、1.59 M) を滴下し、30 分間攪拌した。次いで、実施例 30 (1) で得た化合物 (0.3444 g) を加え、-50°C にて 40 分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を用いて
10 分離し、目的物 0.593 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.36 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.46 (3H, s), 3.68 (1H, brs), 4.35 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.44 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.14-7.56 (6H, m), 7.80 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

15 (3) 1-ベンゼンスルホニル-2-(2-エトキシカルボニルフラン-5-イル-メチル)-5-メチルチオインドールの調製

水素雰囲気下、実施例 30 (2) で得た化合物 (0.3586 g) のエタノール溶液 (8 ml) に、酢酸 (1 ml)、10%パラジウム炭素 (0.3586 g) を加え、50°C にて 15 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:
20 1) を用いて分離し、目的物 0.183 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.36 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.48 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.47 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.30 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.16-7.54 (5H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

25 (4) 1-ベンゼンスルホニル-2-(2-エトキシカルボニルフラン-5-イル-メチル)-5-メタンスルホニルインドールの調製

実施例 30 (3) で得られた化合物 (0.183 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) 及び水 (2 ml) の混合溶液に氷冷下オキシソ (登録商標) (0.4939 g) を加え、30 分間攪拌し、15~30°C で 1.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、

減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）を用いて分離し、目的物 0.1722 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 3.06 (3H, s), 4.36 (2H, q, J=6.9Hz), 4.52 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=3.6Hz), 6.46 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=3.6Hz), 7.46 (2H, t, J=7.9Hz), 7.60 (1H, t, J=7.5Hz), 7.75 (2H, d, J=7.2Hz), 7.83 (1H, d, J=8.9Hz), 8.04 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=8.9Hz).

(5) 2- (2-エトキシカルボニルフラン-5-イル-メチル) -5-メタン
スルホニルインドールの調製

実施例 30 (4) で得られた化合物 (0.1722 g) のエタノール溶液 (14 ml) に水酸化カリウム (0.047 g) を加え、15～30℃で、30分間攪拌した。10%塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）を用いて分離し、目的物 0.0748 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 1.37 (3H, t, J=7.2Hz), 3.06 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.36 (2H, q, J=7.2Hz), 6.27 (1H, d, J=3.3Hz), 6.51 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=3.3Hz), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 8.18 (1H, s), 8.65 (1H, brs).

(6) 2- (2-エトキシカルボニルフラン-5-イル-メチル) -1- (4-フルオロベンジル) -5-メタンスルホニルインドールの調製

実施例 30 (5) で得られた化合物 (0.0592 g) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) に -78℃にて 2.0M リチウムジイソプロピルアミド溶液 (0.0852 ml) を滴下し、30分間攪拌した。次いで、4-フルオロベンジ
ルブロミド (0.02 ml) を加え、同温にて 30分間攪拌した。反応液を飽和塩
化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリ
カゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）を用いて
分離し、目的物 0.005 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 3.08 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.35 (2H, q, J=6.9Hz), 5.34 (2H, s), 6.08 (1H, d, J=3.3Hz), 6.60 (1H, s), 6.82-6.98

(4H, m), 7.03 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.22 (1H, s).

(7) 2-(2-カルボキシフラン-5-イル-メチル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドールの調製

5 アルゴン雰囲気下、 -5°C にて実施例30(6)で得た化合物(0.003g)の1,4-ジオキサン溶液(0.5ml)中に、10%水酸化リチウム水溶液(0.5ml)を加え、2時間撹拌した。次いで、反応液に10%塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマト

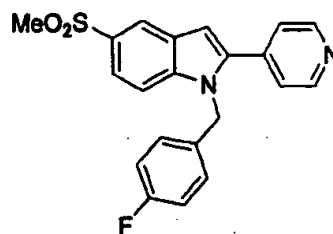
10 グラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)を用いて分離し、目的物0.001gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.36 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.08 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.35 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.34 (2H, s), 6.16 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.60 (1H, s), 6.82-6.98 (4H, m), 7.16 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

15 8.22 (1H, s).

実施例31

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(4-ピリジル)インドール



(1) 5-メタンスルホニル-2-(4-ピリジル)インドールの調製

20 1-(4-メタンスルホニルフェニル)-ヒドラジン塩酸塩(1.0g)とポリリン酸(15g)の混合物に、4-アセチルピリジン(0.47ml)を加え、 150°C にて、1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をn-ヘキサンで洗浄し、白色固体の目的物0.9591gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 値: 3.19 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.21 (1H, s), 8.67 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

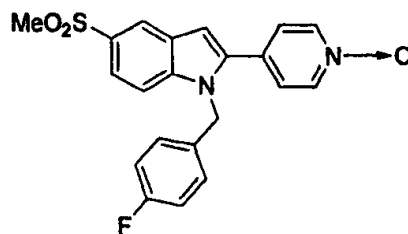
5 (2) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(4-ピリジル) インドールの調製

窒素雰囲気下、 0°C にて実施例31(1)で得た化合物(0.4g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(160ml)中に、60%水素化ナトリウム(0.065g)を加え、20分間撹拌した後に、4-フルオロベンジルブロミド(0.2ml)を加え、 $15\sim 30^\circ\text{C}$ にて15時間撹拌した。次いで、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)を用いて分離し、目的物0.3882gを得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.10 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.88-7.05 (5H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 8.66 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

実施例32

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(1-オキシ-4-ピリジル) インドール



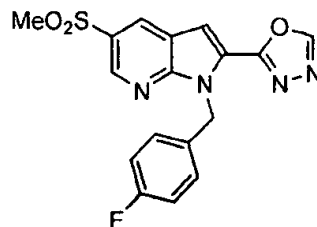
20 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(4-ピリジル) インドール(0.1975g)のクロロホルム溶液(20ml)にm-クロロ過安息香酸(0.1688g、純度80%)を加え、 $15\sim 30^\circ\text{C}$ にて3日間撹拌した。反応液を水にあげ、クロロホルム抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=

9 : 1) を用いて分離し、目的物 0.150 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.10 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.90-7.06 (5H, m), 7.27-7.38 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.21 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.33 (1H, s).

実施例 33

- 5 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - ([1, 3, 4] オキサジアゾール - 2-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン



(1) 1-ベンゼンスルホニル - 2-トリメチルシリル - 5-メチルチオ - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの調製

- 10 窒素雰囲気下、トリメチルシリルアセチレン (0.41 g)、2-ベンゼンスルホニルアミノ - 3-ヨード - 5-メチルチオピリジン (0.82 g)、トリエチルアミン (0.42 g)、ヨウ化第一銅 (30 mg)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (75 mg) 及びジオキサン (2 ml) の混合物を 70°C にて 16 時間攪拌した。次いで、反応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物を濾別し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) に付し、目的物を 0.61 g 得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 0.51 (9H, s), 2.46 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.42-7.58 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.10-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

(2) 1-ベンゼンスルホニル - 5-メチルチオ - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの調製

窒素雰囲気下、実施例 33 (1) で得られた 1-ベンゼンスルホニル - 2-トリメチルシリル - 5-メチルチオ - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン

(0.60 g)、テトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液(1.0M, 0.8 ml) 及びテトラヒドロフラン(100 ml)の混合物を-25℃にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1)に付し、目的物を0.40 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.49 (3H, s)、6.54 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$)、7.45-7.62 (3H, m)、7.71 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$)、7.80 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)、8.15-8.20 (2H, m)、8.39 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

10 (3) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

窒素雰囲気下、実施例33(2)で得られた1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(0.80 g) 及びテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に、リチウムジイソプロピルアミドテトラヒドロフラン溶液(5.81 mmol)を-78℃にて滴下した後、-30℃に昇温させ、20分間攪拌した。次いで、炭酸ジメチル(0.91 g) 及びテトラヒドロフラン(2 ml)の混合物を-78℃にて滴下し、-78℃にて6時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1)に付し、目的物を0.54 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.51 (3H, s)、3.99 (3H, s)、6.98 (1H, s)、7.52-7.68 (3H, m)、7.83 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)、8.37-8.42 (2H, m)、8.53 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

20 (4) 1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

25 窒素雰囲気下、実施例33(3)で得られた1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(0.18 g)、m-クロロ過安息香酸(0.24 g) 及びジクロロメタン(10 ml)の混合物を15~30℃にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、

濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し、目的物を0.19 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.13 (3H, s)、4.04 (3H, s)、7.12 (1H, s)、7.57-7.73 (3H, m)、8.44-8.51 (3H, m)、9.09 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

- 5 (5) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

窒素雰囲気下、実施例33(4)で得られた1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(0.19 g)、水酸化カリウム(90 mg)及びメタノール(20 ml)の混合物を15～30℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、塩酸で中和した後、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶に水素化ナトリウム(16 mg)、4-フルオロベンジルブロミド(80 mg)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)を加え、15～30℃にて1時間攪拌した。次いで、反応液に水を加え、塩酸で中和した後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を目的物として

15 110 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.17 (3H, s)、3.93 (3H, s)、5.99 (2H, s)、6.90-6.98 (2H, m)、7.24-7.30 (2H, m)、7.41 (1H, s)、8.62 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)、9.02 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

- 20 (6) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの調製

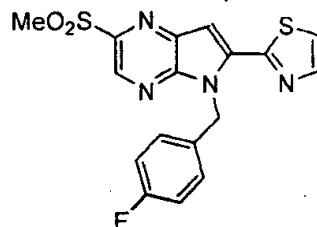
実施例33(5)で得られた1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(0.3 g)のエタノール溶液(9 ml)に、15～30℃にてヒドラジン1水和物(0.22 g)を加え、6時間加熱還流し、さらにヒドラジン1水和物(0.11 g)を加え、4時間加熱還流した。さらにヒドラジン1水和物(0.11 g)を加え、16時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物にオルトギ酸トリエチルエステル(25 ml)を加え、18時間加熱還流した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）を用いて分離し、目的物220 mgを得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 値: 3.35 (3H, s), 6.07 (2H, s), 7.09 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.22 (2H, dd, $J=5.6, 8.9$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.97 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.47 (1H, s).

実施例 3 4

- 5 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-6-(チアゾール-2-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン



(1) 2-アミノ-5-メチルチオピラジンの調製

- 10 2-アミノ-5-プロモピラジン (100mg)、95%メタンチオールナトリウム塩 (84.8mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (66.4mg) のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (2.9ml) を60℃にて15時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、トルエンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) を用いて分離し、白色粉末の目的物67.8mg (84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.52 (3H, s), 4.42 (2H, brs), 7.91 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=1.2$ Hz).

(2) 2-アミノ-3-ブロモ-5-メチルチオピラジンの調製

- 20 実施例34(1)で得られた化合物 (100mg) のクロロホルム溶液中 (18ml) に、ピリジン (56.0mg) を加え、次に、臭素 (113mg) のクロロホルム溶液 (18ml) を遮光、15~30℃にて1時間かけて滴下し、さらに、同温度にて30分間攪拌した。反応終了後、反応液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢

酸エチル：ヘキサン＝１：４）を用いて分離し、白色粉末の目的物 1.12 g (72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.52 (3H, s), 4.90 (2H, brs), 7.91 (1H, s).

5 (3) 3-((2-アミノ-5-メチルチオピラジン-3-イル)-2-プロピン-1-オール)の調製

実施例 34 (2) で得られた化合物 (440 mg) のジオキサン溶液 (10 ml) に 2-プロピン-1-オール (168 mg)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (72 mg)、ヨウ化銅 (I) (38 mg)、トリエチルアミン (304 mg) を順次加え、封管中 70℃ にて 2 時間撹拌した。冷却後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝10：1) を用いて分離し、褐色油状の目的物 347 mg (88.9%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.53 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.90 (2H, brs), 7.95 (1H, s).

(4) (2-メチルチオ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-6-イル)メタノールの調製

実施例 34 (3) で得られた化合物 (381 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、ヨウ化銅 (I) (111 mg) を加えて、150℃ にて 2 時間撹拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝20：1) を用いて分離し、黄色粉末の目的物 155 mg (40.7%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.65 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.48 (1H, s), 8.12 (1H, s).

(5) 2-メチルチオ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-6-カルバルデヒドの調製

実施例 34 (4) で得られた化合物 (123 mg) のアセトン (40 ml) 溶液に、二酸化マンガン (1.86 g) を加えて、15～30℃ にて 1 時間撹拌した。反

応液をセライト濾過した後、減圧下濃縮し、黄色粉末の目的物 60 mg (49.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.67 (3H, s), 7.31 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.96 (1H, s).

5 (6) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルチオ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルバルデヒドの調製

実施例 34 (5) で得られた化合物 (10 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム (3 mg) を 0℃ にて加えて、20 分間攪拌した後、次いで 4-フルオロベンジルブロミド (15 mg) を滴下し、15~30℃ にて 30 分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) を用いて分離し、橙色粉末の目的物 15 mg (99.6%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.66 (3H, s), 5.84 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.6Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 8.36 (1H, s), 9.96 (1H, s).

15 (7) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルチオ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例 34 (6) で得られた化合物 (15 mg) に、メタノール (2.8 ml)、二酸化マンガンを (22 mg)、シアン化ナトリウム (13 mg) を 0℃ にて加えた後、20 15~30℃ にて 15 時間攪拌した。次いで反応液をセライト濾過し、クロロホルムで抽出、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:1) を用いて分離し、白色粉末の目的物 11 mg (66.4%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 2.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.88 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.9Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.32 (1H, s), 8.30 (1H, s)

(8) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例 34 (7) で得られた化合物 (1.06 g) のテトラヒドロフラン

(40 ml)、メタノール (40 ml) 及び水 (20 ml) の懸濁液中に、0℃にてオキソン (2.16 g) を加え、15～30℃で4時間攪拌した。さらに、オキソン (1.08 g) を加え、15～30℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム中にあけ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、濾過、濃縮した。次に、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：2、2：1) を用いて分離し、淡黄色の結晶として目的物 852 mg (73%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.32 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.96 (2H, t, J=8.5Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.52 (1H, s), 9.19 (1H, s)

10 (9) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-チオアミドの調製

実施例 34 (8) で得られた 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボン酸メチルエステル (0.31 g) のジオキサン溶液 (7 ml) に 30% 水酸化カリウム水溶液 (7 ml) を 15～30℃で加え、80℃で30分間攪拌した。氷水及び塩酸を加え、得られた結晶を濾取した。得られた結晶 (0.11 g) 及び塩化チオニル (1 ml) の混合物を 70℃で5時間攪拌した。トルエンを加え、反応液を濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) に、15～30℃でアンモニアガスを吹き込んだ。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈後、水洗し、乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣 (0.15 g)、ベンゼン (3 ml) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) の混合物に、15～30℃でローソン試薬を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) を用いて分離し、目的物 (90 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.26 (3H, s), 6.09 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.9Hz), 7.00 (1H, s), 7.20 (2H, dd, J=5.3, 8.9Hz), 7.40 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 9.08 (1H, s).

25 (10) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-6-(チアゾール-2-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジンの調製

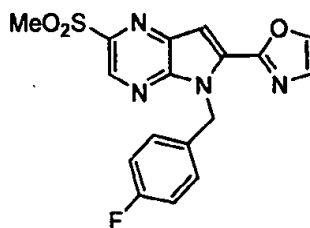
実施例 34 (9) で得られた 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスル

5 ホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-チオアミド (90mg)、ブ
 ロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (0.06ml)、p-トルエンスルホ
 ン酸 (4mg) 及び酢酸 (1ml) の混合物を、100℃で1.5時間撹拌した。反
 応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) を
 用いて分離し、目的物 (30mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.30 (3H, s), 6.19 (2H, s), 6.89 (2H, t, J=8.9Hz), 7.23
 (2H, dd, J=5.3, 8.9Hz), 7.25 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.04 (1H, d,
 J=3.0 Hz), 9.08 (1H, s).

実施例 35

10 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-6-(オキサゾール-
 2-イル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン



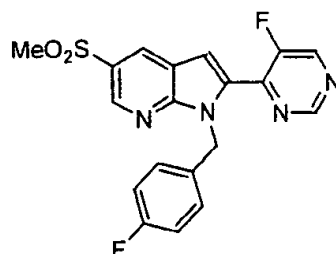
5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2,
 3-b]ピラジン-6-カルボン酸メチルエステル (0.31g) のジオキサン
 15 溶液 (7ml) に、30%水酸化カリウム水溶液 (7ml) を15~30℃で加え、
 80℃で30分間撹拌した。氷水及び塩酸を加え、得られた結晶を濾取した。得
 られた結晶 (0.11g) 及び塩化チオニル (1ml) の混合物を、70℃で5時
 間撹拌した。トルエンを加え、反応液を濃縮した。得られた粗生成物及び2-ト
 リメチルシリル-1H-1, 2, 3-トリアゾール (45mg) のトルエン溶液
 20 (5ml) を40時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥後、減圧下
 溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢
 酸エチル=1:1) を用いて分離し、目的物 (66mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.31 (3H, s), 6.18 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.9Hz), 7.35
 (2H, dd, J=5.3, 8.9Hz), 7.41 (1H, d, J=0.7Hz), 7.44 (1H, s), 7.85 (1H, d,

$J=0.7\text{Hz}$), 9.10 (1H, s).

実施例 36

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン



5

(1) (1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル) メタノールの調製

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.49 g) 及びテトラヒドロフラン (14 ml) の混合物に、0℃にて水素化リチウムアルミニウム (77 mg) を加え、同温度で15分間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水を加えた。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) を用いて分離し、目的物 (0.39 g) を白色粉末として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6) δ 値: 3.20 (3H, s), 4.63 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.79 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 5.72 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25-7.31 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

(2) (1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル) カルバルデヒドの調製

20

実施例 36 (1) で得られた (1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル) メタノール (0.39 g) 及びアセトン (11 ml) の混合物に、15~30℃で、二酸化マンガン (816 mg) を加え、15~30℃で2時間撹拌した。二酸化マンガンをセライトで濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮し、目的物 (0.37 g) を黄白

色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6) δ 値: 3.27 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.04 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.34-7.40 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.05 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 10.08 (1H, s).

- 5 (3) 2-フルオロ-3-(1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)-3-オキシプロピオン酸エチルエステルの調製

- 実施例 36 (2) で得られた (1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル) カルバルデヒド (100mg)、ブモフルオロ酢酸エチル (0.05ml)、亜鉛末 (28mg) 及びテトラヒドロフラン (3ml) の混合物を、15分間加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) を用いて分離し、2-フルオロ-3-(1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル (100mg) を黄色アモルファスとして得た。得られた 2-フルオロ-3-(1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル (90mg) 及びジクロロメタン (2ml) の混合物に、15~30℃でデスマーチン試薬 (190mg) を加え、同温度で30分間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) を用いて分離し、目的物 (80mg) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 1.20 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 4.18-4.32 (2H, m), 5.71 (1H, d, $J=48.8\text{Hz}$), 5.98 (2H, dd, 14.8, 17.8Hz), 6.93 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.22-7.27 (2H, m), 8.70 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.10 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

- (4) 5-フルオロ-6-(1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホ

ニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-3H-ピリミジン-4-オンの調製

- 5 実施例36(3)で得られた2-フルオロ-3-(1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステル(88mg)、ホルムアミジンアセテート(42mg)及びメタノール(1.2ml)の混合物に、15~30℃でナトリウムメトキシド(0.6ml、1mol/lメタノール溶液)を加え、同温度で18時間攪拌した。酢酸で中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=5:95)を用いて分離し、目的物(23mg)を白色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (Acetone-d₆) δ 値: 2.60-3.05 (1H, brs), 3.25 (3H, s), 6.09 (2H, s), 6.97 (2H, t, J=8.9Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=2.6Hz), 8.28 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=2.0Hz), 8.91 (1H, d, J=2.0Hz).

- 15 (5) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

- 20 実施例36(4)で得られた5-フルオロ-6-(1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-3H-ピリミジン-4-オン(20mg)及びオキシ塩化リン(1ml)の混合物を、3時間加熱還流した。混合物を減圧下濃縮後、ジクロロメタンで希釈し、水洗、乾燥した後に減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:99)を用いて分離し、目的物(13mg)を白色粉末として得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 値: 3.18 (3H, s), 6.24 (2H, s), 6.87 (2H, t, J=8.6Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz), 8.82 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=2.0Hz).

(6) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

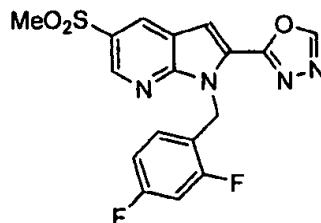
実施例36(5)で得られた1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスル

5 ホニル-2-(6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ
ロ[2,3-b]ピリジン(12mg)、エタノール(1ml)、酢酸エチル(1ml)
及び10%ハラジウム炭素(10mg)の混合物を、15~30℃で水素気流下
1.5時間攪拌した。触媒をセライト濾過し、減圧下濃縮後、得られた残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:99)
を用いて分離し、目的物(9mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.18 (3H, s), 6.27 (2H, s), 6.85 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$),
6.98-7.04 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.68 (1H,
d, $J=3.0\text{Hz}$), 9.01 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.08 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$).

10 実施例 37

1-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-([1,3,4]
オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン



(1) 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピ
15 ロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例33(5)と同様な方法で4-フルオロベンジルブロミドを2,4-ジ
フルオロベンジルブロミドに替えて、目的物を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.16 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.65-6.70
(2H, m), 6.78-6.86 (1H, m), 7.45 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.00 (1H,
20 d, $J=2.3\text{Hz}$).

(2) 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-
([1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]
ピリジンの調製

実施例33(6)と同様な方法で1-(4-フルオロベンジル)-5-メタン

スルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを1-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルに替えて、目的物を白色結晶として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値: 3.17 (3H, s), 6.23 (2H, s), 6.60-6.83 (3H, m), 7.44 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.99 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

試験例1 末梢血を用いたヒトCOX-1及びCOX-2に対する阻害活性測定法

- 10 健康人より採取した末梢血500 μl に対して、本発明化合物のDMSO溶液を1 μl 添加した。

COX-1活性を測定する場合は、37°Cで4.5時間インキュベーションした後に、カルシウムイオノフォアA23187を、最終濃度が500 μM となるように加え、37°Cで30分間インキュベーションし、氷上に移して、反応を停止させた。

- 15 COX-2活性を測定する場合は、化合物を添加した血液にLPS (E. coli 026: B6) を10 $\mu\text{g/ml}$ となるように加え、37°Cで5時間インキュベーションした後に、氷上に移して、反応を停止させた。

- 20 遠心操作(150G×10分間)後、上清に含まれるトロンボキサンB2量を、トロンボキサンB2 EIAキット(Cayman社製)にて測定し、溶媒コントロール(上記と同様の操作にて、化合物を加えずに調製したもの)の値を100%として、50%阻害活性を示す濃度をIC₅₀として以下に表示した。

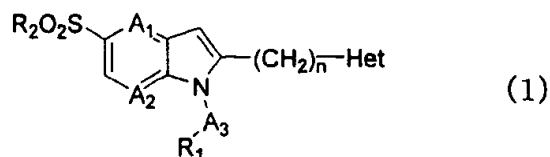
| 実施例化合物 | I C ₅₀ | |
|--------|-------------------|--------------|
| | COX-2 | COX-1 |
| 1 | 0.15 μ M | > 20 μ M |
| 2 | 0.5 μ M | > 20 μ M |
| 3 | 0.3 μ M | > 20 μ M |
| 4 | 4 μ M | > 20 μ M |
| 5 | 0.4 μ M | > 20 μ M |
| 7 | 1.5 μ M | > 20 μ M |
| 8 | 0.8 μ M | > 20 μ M |
| 9 | 2 μ M | > 20 μ M |
| 10 | 1.5 μ M | > 20 μ M |
| 11 | 0.2 μ M | > 20 μ M |
| 12 | 0.15 μ M | > 20 μ M |
| 13 | 4 μ M | > 10 μ M |
| 14 | 0.1 μ M | > 20 μ M |
| 17 | 0.8 μ M | > 20 μ M |
| 33 | 0.2 μ M | > 20 μ M |

産業上の利用可能性

本発明は、COX-2阻害作用等を有し、抗炎症薬等の医薬として有用である化合物を提供する。

請求の範囲

1. 一般式(1)

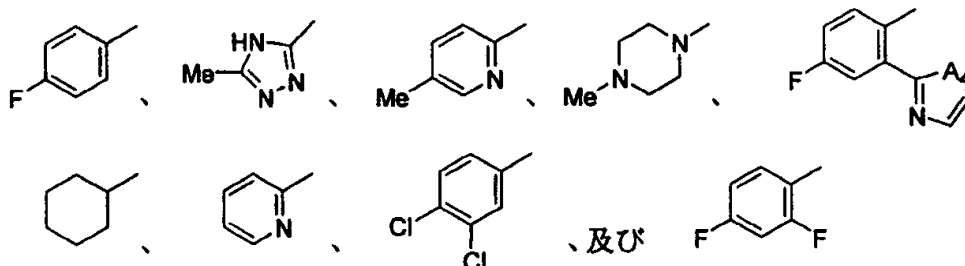


[式中、Hetは、置換されていてもよい複素環式基を表し；

A₁ 及び A₂ は、それぞれ独立して、-CH=又は-N=を表し；

5 A₃ は、-CH₂-, -(C=O)-又は-SO₂-を表し；

R₁ は、下記式：



から選択される1つの基を表し（ここで、A₄ は、-O-, -S-又は-NH-を表す）；

R₂ は、炭素数1～3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表し；

10 nは、0、1又は2を表す。ただし、A₁ 及び A₂ の両方が-CH=である場合、A₃ は-CH₂-又は-SO₂-を表わす]

で示される化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

15 2. 一般式(1)において、Hetが、置換されていてもよい、同一又は異なって、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子1、2、又は3個を含む5～6員の単環式の脂肪族複素環式基又は芳香族複素環式基である、請求の範囲第1項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

20 3. 一般式(1)において、Hetが、置換されていてもよい、同一又は異なって、窒素原子及び/又は酸素原子を1、2、又は3個含み、更に硫黄原子を1個

含んでいてもよい、5～6員の単環式の不飽和脂肪族複素環式基又は芳香族複素環式基である、請求の範囲第1項又は第2項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

5 4. 一般式(1)において、Hetが、置換されていてもよい、フラン、1,3-チアゾール、1,3-オキサゾール、1,3,4-オキサジアゾール、ピリジン、ピリミジン、又は5,6-ジヒドロピランから誘導される基である、請求の範囲第3項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

10 5. 一般式(1)において、Hetの複素環式基が、カルボキシル基で置換されているか、又はHetの窒素原子含有複素環式基の窒素原子がN-オキシドとなっている、請求の範囲第1～4項のいずれか1項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

15 6. 一般式(1)において、nが、0又は1である、請求の範囲第1～5項のいずれか1項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

7. 一般式(1)において、A₁が、-CH=である、請求の範囲第1～6項のいずれか1項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

20 8. 一般式(1)において、基: R₁-A₃-が、4-フルオロベンジル基である、請求の範囲第1～7項のいずれか1項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

9. 2-(2-フリル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;

25 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(チアゾール-2-イル)インドール;

1-(4-フルオロベンジル)-2-(オキサゾール-2-イル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-([1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)インドール;

- 5-メタンスルホニル-2-(2-ピリジル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(2-ピリミジニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 5 1-シクロヘキシルメチル-5-メタンスルホニル-2-(2-ヒリミジニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 2-(2-フラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-インドール;
- 1-シクロヘキシルメチル-2-(2-フラニル)-5-メタンスルホニル-インドール;
- 10 2-(2-フラニル)-5-メタンスルホニル-1-(2-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 15 2-(2-フラニル)-1-シクロヘキシルメチル-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン;
- 2-(2-テトラヒドロフラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-インドール;
- 2-(5,6-ジヒドロ-2H-4-ピラニル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-インドール;
- 20 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メトキシカルボニルピリジン-2-イル)インドール;
- 1-(4-フルオロベンジル)-2-(5-カルボキシピリジン-2-イル)-5-メタンスルホニル-インドール;
- 25 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(5-メチルアミノカルボニルピリジン-2-イル)インドール;
- 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-ピリジルメチル)インドール;
- 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-(3-ピリジル)

インドール；

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (1 - オキシ - 3 - ピリジル) インドール；

5 1 - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (チアゾール - 2 - イル) インドール；

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) インドール；

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) インドール；

10 1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) インドール；

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) インドール；

15 5 - メタンスルホニル - 2 - (1 - オキシ - 2 - ピリジル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン；

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (2 - チアゾリルメチル) インドール；

6 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - イル) ニコチン酸メチルアミド；

20 2 - (2 - カルボキシフラン - 5 - イル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - インドール；

2 - (2 - カルボキシフラン - 5 - イルメチル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - インドール；

25 1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (4 - ピリジル) インドール；

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - (1 - オキシ - 4 - ピリジル) インドール；

1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - ([1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン；

5 - (4-フルオロベンジル) - 2-メタンスルホニル - 6 - (チアゾール - 2-イル) - 5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン;

5 - (4-フルオロベンジル) - 2-メタンスルホニル - 6 - (オキサゾール - 2-イル) - 5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン;

5 1 - (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - (5-フルオロピリミジン - 4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン; 及び

1 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル - 2 - ([1, 3, 4] オキサジアゾール - 2-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン

10 から選択される化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩、あるいはその水和物。

10. 請求の範囲第1～9項のいずれか1項記載の化合物を主成分として、添加成分と共に含有する医薬組成物。

15 11. 請求の範囲第1～9項のいずれか1項記載の化合物を含有するシクロオキシゲナーゼ阻害剤。

12. 請求の範囲第1～9項のいずれか1項記載の化合物を含有する抗炎症剤。

13. 請求の範囲第1項記載の式(1)の化合物の、医薬組成物を製造するための使用。

20 14. 請求の範囲第1項記載の式(1)の化合物の、抗炎症剤を製造するための使用。

15. 炎症性疾患を有する患者を治療するための方法であって、該患者に、請求の範囲第1項記載の式(1)の化合物を主成分として、添加成分と共に含有する医薬組成物を投与することによる方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07D401/04, 06, 403/04, 405/04, 06, 413/04, 417/04, 06, 471/04, 487/04, A61K31/40, 41, 42, 435, 44, 495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07D401/04, 06, 403/04, 405/04, 06, 413/04, 417/04, 06, 471/04, 487/04, A61K31/40, 41, 42, 435, 44, 495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP, 7-215966, A (Merck Frosst Canada Inc.), 15 August, 1995 (15. 08. 95), Claims & EP, 535925, A1 & CA, 2079376, A | 1-14 |
| A | WO, 96/06840, A1 (Merck Frosst Canada Inc.), 7 March, 1996 (07. 03. 96), Claims & JP, 10-504829, A & AU, 9532492, A & US, 5521213, A & EP, 778834, A1 | 1-14 |
| P, A | JP, 10-168066, A (Pfizer Pharmaceuticals Inc.), 23 June, 1998 (23. 06. 98), Claims & EP, 846689, A1 & CA, 2223551, A | 1-14 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
9 June, 1999 (09. 06. 99)Date of mailing of the international search report
22 June, 1999 (22. 06. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02718

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Invention as set forth in claim 15 falls under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D401/04, 06 403/04, 405/04, 06, 413/04, 417/04, 06, 471/04, 487/04,
A61K31/40, 41, 42, 435, 44, 495

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D401/04, 06 403/04, 405/04, 06, 413/04, 417/04, 06, 471/04, 487/04,
A61K31/40, 41, 42, 435, 44, 495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | J P, 7-215966, A (メルク フロスト カナダ イン コーポレーテッド), 15. 8月. 1995 (15. 08. 95), 請求の範囲& E P, 535925, A1& CA, 2079376, A | 1-14 |
| A | WO, 96/06840, A1 (メルク フロスト カナダ イン コーポレーテッド), 7. 3月. 1996 (07. 03. 96), 請求の範囲& J P, 10-504829, A& AU, 9532492, A& US, 5521213, A& E P, 778834, A1 | 1-14 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 06. 99

国際調査報告の発送日

22.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| P, A | JP, 10-168066, A (ファイザー製薬株式会社), 2 3. 6月. 1998 (23. 06. 98), 請求の範囲 & EP, 846689, A1 & CA, 2223551, A | 1-14 |

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 15 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。